

Revista Médica MD

ISSN 2007-2953

Reumatología



Franja de Gaza

Artículo original

Síndrome ASIA post vacunación en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Artículo de revisión

Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética.
Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA).

Directorio editorial

Dirección General

Alvaro López Íñiguez

Editor en Jefe

Javier Soto Vargas

Editores por sección

Edición literaria

Norma Gisel De León Peguero
Fernando Emmanuel Herrera Aguilar
Roberto Miranda de la Torre
Liliana Martínez Vázquez
Luis Daniel Salgado Lozada

Trabajos Originales

Rafael Antonio Cansino Vega
Rubén Daniel Esqueda Godoy

Medicina Interna

Sarai Delgado Pelayo
Martín Alejandro Gallegos Ríos
Luis Miguel Morfín Plascencia
Jorge Casal Sánchez

Cirugía

Victor Hugo Sainz Escárrega
Emmanuel Mercado Núñez

Pediatría

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso
Francisco Jaffet Ramírez Ramírez
Claudia Gómez Elias

Ginecología y Obstetricia

Rosa María Hernández Vega

Casos Clínicos

Sulei Bautista González
Diego Antonio Preciado Estrella
Damían Arellano Contreras

Traducción Literaria

Enrique Daniel Gallo Sandoval
David Enrique Carmona Navarro
Rosa Paulina Aldana Aguilar

Comité de diseño

Adriana Valle Rodríguez
Alberto Álvarez Gutiérrez
Jesús Rodríguez Salcido
Erik Zamudio López
Erick Pérez López
Manuel Soria Orozco

Comité de difusión y divulgación

Evelin del Rocío López Íñiguez
Jesús Gerardo Tostado Sánchez

Respaldo académico institucional

OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Director General

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCFEA

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Director Hospital Civil de Guadalajara HCJIM

Dr. Francisco Martín Preciado Figueroa

Subdirector General de Enseñanza e Investigación

M.S.P. Víctor Manuel Ramírez Anguiano

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCFEA

Dr. Claudia Margarita Ascencio Tene

Subdirector de Enseñanza e Investigación del HCJIM

Dr. José Víctor Orozco Monroy

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Rector

Dr. Jaime Andrade Villanueva

Secretario Académico

Mtro. Rogelio Zambrano Guzmán

Secretario Administrativo

Mtra. Saralyn López y Taylor

Coordinador de la Carrera de Medicina

Dr. Eduardo Gómez Sánchez

REVISTA MEDICA MD, Año 7, Número 3, febrero - abril 2016, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2014-101310041400-102. ISSN: ISSN 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco C.P. 44340. Fecha de última modificación 30 de abril de 2016.

Con respaldo académico del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara. Miembro de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas. Indizada y compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas de Latinoamérica IMBIOMED, en el Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal LATINDEX, Medigraphic Literatura Biomédica, en el Índice de Citaciones Latinoamericanas (INCILAT), REDIB Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico, en la Academic Search en su versión internacional de la base de datos EBSCO y Gale-Cengage Learning subdivisión de National Geographic.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Revista Médica MD.

Editorial	Páginas	Artículos de revisión	Páginas
Mensaje del Comité Editorial	119	Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética	155
Tuberculosis latente en el paciente con enfermedad reumática inflamatoria: ¿diferente o ignorada? Gutiérrez-Ureña Sergio R	120	Martín-Nares Eduardo, Álvarez-López Francisco, Solís-Vargas Edgar, Araujo-Ramírez Osvaldo, Coss y León-Rubio Lauro, Vargas-Sánchez Ángel de Jesús y Rull-Gabayet Marina.	
El Kaleidoscopio Autoinmune Cerpa-Cruz Sergio	122	Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)	170
Artículos originales		Torres-Ruiz José Jiram, Martín-Nares Eduardo y López-Íñiguez Alvaro.	
Síndrome ASIA post vacunación en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde Gómez-López Claudia Elizabeth, Paredes-Casillas Patricia, Landeros-Navarro Ernesto, Gutiérrez-Ureña Sergio, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Arroyo-Prado Indira, Zaragoza-Valdez Doris L, De la Cruz-Rodríguez Karla Irene, Polanco-Cruz Julissa y Cerpa-Cruz Sergio.	124	Reporte de caso	
Afección pulmonar en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio Zaragoza-Valdez Doris L., González-Díaz Verónica, Figueroa-Sánchez Mauricio, Ortiz-Peregrina José Raúl, Tejeda-Andrade Julio Cesar, Contreras-González Uzziel, Rivadeneyra-Macías Adriana, Cerpa-Cruz Sergio, Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón y Martínez-Bonilla Gloria.	130	Afectación osteoarticular en tuberculosis: a propósito de un caso Polanco-Cruz Julissa, González-Díaz Verónica, Martínez-Bonilla Gloria, Cerpa-Cruz Sergio, Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón, Chávez-Barba Óscar Armando.	182
Sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes Cerpa-Cruz Sergio, Castañeda-Ureña María, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Ruiz-González Francisco J. , Pérez-Romero Misael A. y Gutiérrez-Ureña Sergio.	136	Lupus Eritematoso Sistémico en paciente con Miastenia Gravis posterior a timectomía. Reporte de caso y revisión de tema Navarro-Blackaller Guillermo, Martín-Nares Eduardo, Blanco-Ornelas Luis Humberto, Flores-Alatorre Guadalupe, Cárdenas-Saenz Omar, Ramírez-Ochoa Sol, Zaragoza-Valdez Doris L. y Cerpa-Cruz Sergio.	186
Osteopenia en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas Vega-Cornejo Gabriel, Padilla-Durón Natalia y García-Galaviz Andrea.	143	Necrosis cutánea extensa como primera manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario. Reporte de caso y revisión de la literatura Zaragoza-Valdez Doris L., Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón, Bernard-Medina Ana Guilaisne, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Cerpa-Cruz Sergio y García-Espinosa Lizbeth Alejandra.	191
Frecuencia de rigidez arterial en pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde Espadas-Villaseñor Mayra, Pérez-González Alberto, Macías-Chumacera Agustín, Cerpa-Cruz Sergio, Jiménez-Cázarez Mayra Berenice, Bazzini-Carranza David Eduardo, Polanco-Cruz Julissa, Arroyo-Prado Indira, Gómez-López Claudia Elizabeth, González-Díaz Verónica, Martínez-Bonilla Gloria, Esturau-Sotale Ramón, Cardona-Muñoz Ernesto Germán, Cardona-Muller David, Alanis-Sánchez Adrián Gutiérrez-Ureña Sergio y De la Cruz-Rodríguez Karla Irene.	149	Pancreatitis aguda como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico Blanco-Ornelas Luis Humberto, Martín-Nares Eduardo, Aguirre-Muñoz Manuel Alejandro, López-Íñiguez Alvaro y Valerdi-Contreras Lorena.	196
		Púrpura de Henoch-Schönlein en el embarazo: reporte de un caso Arroyo-Prado Indira, Gómez-López Claudia Elizabeth, Zaragoza-Valdez Doris, De La Cruz-Rodríguez Karla, Polanco-Cruz Julissa y Cerpa-Cruz Sergio.	200

Sarcoidosis peritoneal reporte de un caso

Gómez-López Claudia Elizabeth, Arroyo-Prado Indira, Zaragoza-Valdez Doris, De la Cruz-Rodríguez Karla Irene, Polanco-Cruz Juli, Gutiérrez-Ureña Sergio, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica y Cerpa-Cruz Sergio.

205

Imagen clínica

Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo

Cerpa-Cruz Sergio.

208

Flash MD

Artritis Idiopática Juvenil

Uribe-Martínez Jefe

209

Corrigendum y erratum

210





Mensaje del comité editorial

Estimado Lector:

Nuevamente la Revista Médica MD te presenta una publicación que nos llena de orgullo y satisfacción. En esta ocasión dedicamos nuestro espacio a una especialidad médica que en los últimos años se ha posicionado como una de las más fructíferas en avances e investigación científica: la Reumatología.

En este número tuvimos la participación de 4 cuatro instituciones nacionales en salud que son punta de lanza y brindan atención a millones de mexicanos. Agradecemos a la sede coordinadora: el servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, así como al Dr. Sergio Ramón Gutiérrez Ureña y al Dr. Sergio Cerpa Cruz quienes con todo el interés apoyaron a la realización de este número.

En la sección de artículos originales, el Dr. Gabriel Vega del Hospital General de Occidente publica el panorama de la Osteopenia en la población pediátrica, situación no sopesada en algunas ocasiones en el curso de las enfermedades crónicas. De manera similar, el Dr. Sergio Cerpa presenta una investigación sobre la asociación de sarcopenia en las enfermedades autoinmunes.

Así mismo, en un trabajo realizado en conjunto entre el servicio de Cardiología y Reumatología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde presentamos la información sobre la presencia de rigidez arterial en los pacientes con esclerosis sistémica. También, se publica una investigación realizada en pacientes con Artritis Reumatoide de reciente diagnóstico y su relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar.

Con el avance en el desarrollo de nuevas vacunas y su distribución, se presenta uno de los primeros trabajos en México sobre los efectos adversos de la vacunación y el desarrollo del síndrome de ASIA. Por otro lado, en la sección de artículos de revisión presentamos dos trabajos muy completos sobre dos patologías de reciente conocimiento médico: el Síndrome de ASIA y la Enfermedad relacionada a IgG4.

La sección de reportes de caso no se queda atrás en la riqueza y profundidad de su contenido, presentando 6 casos clínicos relevantes que demuestran lo variado que es la clínica en las enfermedades reumáticas.

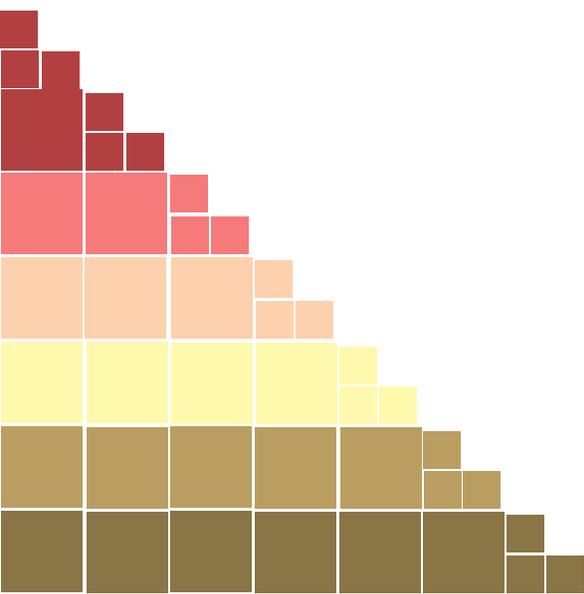
También, celebramos contigo nuestra continua mejora, en esta ocasión con la renovación de nuestra página electrónica que ofrecerá una comunicación más estrecha, mejor accesibilidad al contenido y servirá como puente para alcanzar nuevos objetivos. Te agradecemos el apoyo, interés y la permanencia con esta publicación, día a día estamos mejorando para ti.

“Al fin y al cabo, somos lo que hacemos para cambiar lo que somos”.

Eduardo Galeano

ATENTAMENTE

Comité Directivo y Editorial





Tuberculosis latente en el paciente con enfermedad reumática inflamatoria: ¿diferente o ignorada?

Gutiérrez-Ureña Sergio R

Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Titular de la especialidad de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde y Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.
Investigador Principal Unidad de Investigación
Tel. +52 33 39424400 Ext. 43029 y + 52 33 36149500
Contacto al correo electrónico: sergtzur2@gmail.com

En este número de la Revista Médica MD, Polanco-Cruz y colaboradores describen un caso de afectación osteoarticular por tuberculosis. La importancia de este caso nos hace recordar la epidemia por Tuberculosis en el paciente con condiciones de inmunosupresión, enfermedad inflamatoria crónica, cáncer, inmunodeficiencia adquirida, diabetes u otras. Sin embargo, todas las variantes de presentación como una enfermedad infecciosa pueden estar presentes en los casos clínicos; ya sea como manifestación que semeja una enfermedad reumática inflamatoria o un variante de presentación de la Tuberculosis, lo cual es todo un reto para el clínico.

La tuberculosis es una enfermedad que ha existido hace siglos y sigue siendo en la actualidad una causa de mortalidad elevada. Basta con mencionar que durante 14 años en este nuevo siglo se han salvado más de 40 millones de vidas mediante el diagnóstico y tratamiento oportuno. La tuberculosis puede clasificarse en dos variantes la principal una forma como Tuberculosis activa (TbA) y la Tuberculosis Latente (TbL). Esta última aproximadamente se estima en afecta a un tercio de la población mundial y de estos, el 10% sufrirá de Tuberculosis por reactivación. De acuerdo a datos del INEGI 2010 el número de casos nuevos de Tuberculosis en la última década aproximadamente fue de 18,000, es decir 50 contagios nuevos cada día.¹

Un punto de definición importante es considerar que una TbA es cuando el paciente presenta datos francos de infección por *Micobacterias* principalmente tuberculosis; ya sea pulmonar o extra-pulmonar. Y TbL es por definición, un individuo inmunocomprometido particularmente en riesgo de desarrollar tuberculosis y un término importante es mencionar que reactivación por tuberculosis está relacionada con la capacidad de la inmunidad del huésped de proporcionar una respuesta inmune adecuada. Entre los pacientes de riesgo están, pacientes con VIH infectadas, pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune, pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α , pacientes en hemodiálisis y candidatos a trasplantes son especialmente susceptibles a reactivación por TB.² En el caso de Polanco y cols, un paciente desarrolla datos clínicos sugerentes de enfermedad reumática inflamatoria la cual no respondió a tratamiento convencional para una Espondiloartritis Axial y Periférica. El dilema surge si es una enfermedad reumática primaria, francamente una infección o con manifestaciones por tuberculosis activa o finalmente ambas.

Es importante resaltar que aún en nuestro medio no tenemos la posibilidad de diagnóstico preciso de tuberculosis en múltiples casos clínicos donde existe una alta sospecha, por lo que en la actualidad las pruebas de diagnóstico tanto para tuberculosis activa y latente pueden ser muy inespecíficas e incluso confundirnos.

Los Reumatólogos con el advenimiento de nuevas terapias como los biológicos o anti-TNF e incluso la propia inmunodepresión de la misma

enfermedad; debemos ser muy cautos en la prevención, el diagnóstico y tratamiento de casos con posible tuberculosis tanto activa como latente. Aún en nuestro medio no hay un consenso del abordaje de estos casos incluso con los Infectólogos. Existen varias guías de manejo para estos casos en otros países, sin embargo en México aún no hay una publicación que reúna el criterio o recomendación para estos pacientes. Seguimos guías internacionales propuestas por USA, Europa y las del CDC en Atlanta.³

Además, el manejo propuesto para casos de TB latente, puede ser muy variable ya que se han sugerido esquemas muy diversos de 3, 6 o hasta nueve meses con un droga anti-fimica o combinada. Más aun, un reto para el Reumatólogo para prevenir o dar profilaxis con estos medicamentos es la decisión de manejo y su alcance al mismo en nuestro país.

La TbL representa un importante reservorio de infección por tuberculosis. Las pruebas de detección y el tratamiento deberán enfocarse en aquellos pacientes de alto riesgo de reactivación. Las pruebas actuales detectan una respuesta inmune previo a la exposición con tuberculosis pero son imperfectas con un limitado valor predictivo positivo para el desarrollo de enfermedad activa. El tratamiento más recomendado aún sigue siendo la terapia con isoniazida durante 6 a 9 meses pero la adherencia es muy baja y se han propuesto otros esquemas combinados y por menor tiempo.⁴

El reto para el clínico sigue siendo la capacidad de prevenir y detectar a tiempo los casos de difícil diagnóstico o con limitaciones en su detección mediante pruebas de laboratorio aún no

bien estandarizadas. En nuestro medio prevalece el juicio clínico y el ánimo de seguir haciendo una medicina lo más apegado a las normas y tecnologías actuales.

Lecturas recomendadas

1. Estadísticas de Mortalidad, INEGI, SSA. Disponible en: www.inegi.org.mx
2. Sauzullo I y cols. Detecting latent tuberculosis in compromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2015, 28:275-82.
3. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Official statement of the American Thoracic Society and Center for Disease Control and Prevention (CDC). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (4 pt 2): S221-S247.
4. Turetz ML, Ma KC. Diagnosis and management of latent tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Apr;29(2):205-11.



El Kaleidoscopio Autoinmune

Cerpa-Cruz Sergio

Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Profesor adjunto de la especialidad de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278 Col. El Retiro Guadalajara, Jalisco, MX.
celular: 331569570
Contacto al correo electrónico: sacero4@prodigy.net.mx

Desde hace 38 años nos referimos al “mosaico de autoinmunidad”, como la combinación de factores asociados con la inducción de enfermedades autoinmunes. Se clasificaron dichos factores como genéticos, inmunes, hormonales y ambientales. Para que una condición autoinmune en particular se desarrolle, se requiere una combinación muy específica de los factores (como pequeñas partes de cerámica o cristal que forman un mosaico). Esta línea de pensamiento podría explicar varios fenómenos, por ejemplo: 1) por qué una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) difiere en su presentación clínica de otra; 2) por qué en la misma familia la madre puede tener LES, su hijo pénfigo vulgar y su hija diabetes mellitus tipo 1; 3) por qué un paciente con un trastorno autoinmune está más predispuesto a desarrollar otro; 4) por qué un cambio en algún componente natural del sistema inmune (esplenectomía o timectomía) puede aminorar una enfermedad autoinmune; el “cambio” de un trastorno autoinmune a otro o la combinación de tres o más se conoce como “Kaleidoscopio Autoinmune” o “Síndrome Autoinmune Múltiple”.

En este número especial de reumatología se presentan una serie de trabajos que, en mi opinión, contribuyen al entendimiento clínico en la gran diversidad de presentaciones de varias enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. La desregulación inmune y la pérdida de la auto-tolerancia son las piezas clave en los fenómenos de autoinmunidad.

A la fecha conocemos más de 100 enfermedades autoinmunes, el mejor ejemplo del aumento en el reconocimiento de este tipo de trastornos es el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y sus diversas presentaciones clínicas; esta enfermedad se describió a principios de los 70's en una población de mujeres en Jamaica, desde entonces se ha convertido en un problema de salud con distribución mundial y enfatiza la naturaleza multidisciplinaria de la autoinmunidad.

Los agentes infecciosos son, tal vez, los factores más comúnmente asociados con las enfermedades autoinmunes y la variabilidad genética es un vínculo bien conocido entre las dos. Los agentes infecciosos pueden inducir ciertos trastornos autoinmunes en individuos genéticamente susceptibles.

Otros factores ambientales, como la luz ultravioleta, las vacunas, adyuvantes, xenobioticos, dieta, estrés, tabaquismo y ciertos medicamentos han sido implicados como “iniciadores” de autoinmunidad. En el congreso de autoinmunidad de Eslovenia (2010) se describió un nuevo síndrome que ejemplifica la complejidad de las condiciones autoinmunes. Este nuevo síndrome reúne situaciones raras en las cuales el fenómeno autoinmune sigue a una vacuna o al implante de material biológico que contiene silicón.

Las enfermedades relacionadas a inmunoglobulina G4 (IgG4-RD) representan una condición fibroinflamatoria con una apariencia histopatológica característica que puede afectar varios órganos. IgG4-RD es considerada una condición rara, aunque realmente desconocemos su real distribución epidemiológica, además, a pesar de avances recientes en la identificación de los procesos inmunes subyacentes, su patogenia es parcialmente entendida, hasta ahora. El

abordaje diagnóstico es complejo y usualmente requiere la combinación del examen clínico, estudios de imagen, análisis serológicos e histológicos.

El primer caso de sarcoidosis fue descrito en 1877 por el Dr. Jonathan Hutchinson en el King's College Hospital en Londres. Es un trastorno inflamatorio sistémico caracterizado por la presencia de granulomas no-caseosos; en su forma más clásica afecta los pulmones, sin embargo puede afectar cualquier órgano. La afectación peritoneal se considera una manifestación rara, la afectación peritoneal es más frecuente en mujeres y clínicamente manifiesta ascitis, engrosamiento de peritoneo y múltiples nódulos que pueden simular carcinomatosis peritoneal.

Los pulmones son un órgano blanco frecuente de las enfermedades autoinmunes (EA), su afectación se puede presentar en varias formas. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión pulmonar son las manifestaciones pulmonares más frecuentes en las EA. De manera conceptual se considera la afectación pulmonar intersticial como una manifestación tardía en el curso de las EA, sin embargo, hoy sabemos que es a menudo la presentación inicial de dichas enfermedades (“lung dominant”). La EPI puede presentarse en artritis reumatoide (AR), esclerodermia, LES, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren y enfermedad mixta del tejido conectivo.

Existe en la literatura médica evidencia probada, y en aumento, de que las enfermedades autoinmunes están asociadas con aterosclerosis temprana y enfermedades cardiovasculares; los auto-anticuerpos, las citocinas pro-inflamatorias y los agentes infecciosos tienen un papel importante en este proceso. El complejo autoinmunidad-

aterosclerosis temprana (acelerada) en enfermedades reumáticas resulta en cambios tempranos del endotelio vascular. Existen avances importantes en la evaluación no invasiva de la función endotelial, la aterosclerosis y la rigidez vascular en las enfermedades autoinmunes.

Aproximadamente 66% de los pacientes con AR tiene una pérdida significativa de la masa muscular magra, principalmente del esqueleto apendicular; sarcopenia se define como pérdida de masa muscular asociada con alteración en la función. Varias condiciones asociadas a desgaste muscular involucran diferentes vías de señalización intracelular que inician: a) apoptosis; b) aumento de degradación proteica a través de la autofagia; c) aumento en las proteasas calcio-dependientes; d) disminución de la activación celular satélite, responsable de la regeneración muscular.

Los casos de trastornos autoinmunes/autoinflamatorios están creciendo, y están teniendo un gran impacto financiero y médico en los sistemas de salud, haciendo de estas enfermedades un fenómeno global ubicuo que irremediablemente seguirá aumentando en las próximas décadas.

Síndrome ASIA post vacunación en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Gómez-López Claudia Elizabeth, Paredes-Casillas Patricia, Landeros-Navarro Ernesto, Gutiérrez-Ureña Sergio, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Arroyo-Prado Indira, Zaragoza-Valdez Doris L, De la Cruz-Rodríguez Karla Irene, Polanco-Cruz Julissa y Cerpa-Cruz Sergio.

Autor para correspondencia

Claudia Elizabeth Gómez López. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: draklaudiagomez@gmail.com

Palabras clave: ASIA, vacuna, adyuvante, autoinmune.

Keywords: ASIA, vaccine, adjuvant, autoimmune.



Síndrome ASIA post vacunación en el Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Gómez-López CE^a, Paredes-Casillas P^b, Landeros-Navarro E^c, Gutiérrez-Ureña S^o, Martínez-Bonilla G^o, González-Díaz V^o, Arroyo-Prado I^o, Zaragoza-Valdez DL^o, De la Cruz-Rodríguez KI^o, Polanco-Cruz J^o, Cerpa-Cruz S^o.

Resumen

Introducción

Las vacunas son una parte esencial de la medicina preventiva, en México se aplican alrededor de 100 millones de vacunas y se reportan en promedio 1,508 eventos adversos/año. Los efectos adversos descritos posteriores a la vacunación van desde reacciones locales hasta efectos sistémicos autoinmunes de entre los que destaca el Síndrome autoinmune inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA), este síndrome engloba enfermedades con mecanismo autoinmune y autoinflamatorio que se desencadenan a partir de un estímulo con adyuvantes.

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de conocer la frecuencia y características clínicas de los eventos autoinmunes post vacunación; se analizaron 68 expedientes consecutivos del Servicio de Epidemiología, del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde entre 1998 y 2013. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con promedios y desviación estándar. Además se aplicó la prueba de correlación de (Rho) de Spearman en el programa SPSS® versión 21.

Resultados

De los 68 expedientes sólo se analizaron 63, de los que 56% fueron mujeres. Los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre en 33 (14 %) casos, dolor e inflamación local en 32 (13 %) y exantema en 17 (8 %). La media del día de aparición del Evento Temporalmente Asociado a la Vacunación (ETAV) fue de 6.19 días DE \pm 4.6 días, con un rango de 0 a 50 días. Se analizó el número de vacunas aplicadas y el día de inicio del ETAV, sin evidenciarse una correlación entre ellas. $Rho=0.023$ ($p=0.14$). Se encontró que las mujeres tuvieron eventos más graves (Rho 0.789, $p = 0.03$). Se encontró que de los 63 pacientes, 41(65%) cumplieron con criterios de ASIA, 39% fueron adultos y el 61% infantes. Las manifestaciones clínicas encontradas fueron: fiebre en el 87%, manifestaciones neurológicas en el 74%, mialgias en el 54% y dolor articular o inflamación en el 24%.

Discusión

Los pacientes identificados con ASIA cumplieron los criterios preliminares propuestos por Schoenfeld. El número de eventos reportados en 15 años pareciera ser significativo para nuestra unidad, sin embargo, es un centro de concentración y en comparación con el número de vacunas aplicadas por año en México pareciera no ser una entidad frecuente.

Palabras clave: ASIA, vacuna, adyuvante, autoinmune.

a. Departamento de Reumatología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b. Departamento de Epidemiología
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

c. Departamento de Medicina Interna
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Autor para correspondencia

Claudia Elizabeth Gómez López.
Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico:
draklaudiagomez@gmail.com

Post- Vaccination Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants

Abstract

Introduction.

Vaccinations are an essential part of preventive care. In Mexico, about 100 millions of vaccinations are applied which average 1,508 adverse cases per year. Adverse effects posterior to vaccinations range from local reactions to autoimmune systemic effects from which ASIA (Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants) stands out; this syndrome comprises autoimmune mechanism and autoinflammatory diseases which trigger from the stimulus with adjuvants.

Material and Methods.

A retrospective descriptive study with the objective of knowing the frequency and clinical characteristics of the autoimmune events post vaccination. 68 consecutive files from the Epidemiology service in the Fray Antonio Alcalde Civil Hospital from 1998 to 2013. For the statistical analysis, descriptive statistics was used with averages and standard deviation. Furthermore, a Spearman's correlation test (Rho) using SPSS® version 21.

Results.

63 patients' files were analyzed. 56% were female. The most frequent signs and symptoms were: fever in 33 (14%) cases, pain and inflammation in 32 (13%) exanthema in 17 (8%). The day of presentation of the event temporarily associated with vaccination mean was 6.19 days, $DE \pm 4.6$ days, with a range of 0 to 50 days. The number of vaccines applied and the day of presentation were analyzed, showing no correlation between them. $Rho = 0.023$ ($p = 0.14$). It was found out that women had acuter events ($Rho 0.789$, $p = 0.03$) It was observed that from the 63 patients, 41 (65%) met the criteria for ASIA, 39% were adults and 61% children. The clinical manifestations found were: fever in 87%, neurological manifestations in 74%, myalgias in 54% and joint pain or inflammation in 24%.

Discussion.

The patients identified with ASIA met the preliminary criteria proposed by Schoenfeld. The number of reported events in 15 years might seem significant in our unit. However, in a concentration center and in comparison to the number of vaccines applied in Mexico a year might not seem a frequent entity.

Key Words: ASIA, vaccine, adjuvant, autoimmune

Introducción

La historia de la vacunación e inmunización inició con Edward Jenner, médico de Berkeley en Inglaterra, donde en 1796 realizó la primera vacunación en el mundo.¹ La palabra adyuvante, proviene del latín, de la palabra *adyuvare* que significa ayudar. En inmunología, adyuvante es definido como un agente estimulador del sistema inmune que incrementa la respuesta de la vacuna, sin tener ningún efecto antigénico específico por sí mismo.^{2,3} El término, evento temporalmente asociado a la vacunación (ETAV) se define como aquellas manifestaciones clínicas que se presentan dentro de los 51 días posteriores a la administración de la vacuna y que no puede ser atribuido inicialmente a una entidad nosológica. Los eventos adversos se clasifican de acuerdo a la intensidad de las manifestaciones clínicas en leves, moderados y graves según la Norma Oficial Mexicana (NOM) 036-SSA1-2002.^{4,7}

Se han descrito efectos adversos que ocurren después de la vacunación, desde reacciones locales hasta efectos sistémicos como fiebre, síntomas similares a la gripe y condiciones autoinmunes.⁷ Un nuevo síndrome ha sido recientemente introducido con el término de ASIA "Autoimmune / Inflammatory syndrome induced by adjuvants (Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes)". Los factores ambientales que participan en el síndrome de ASIA, son el escualeno asociado al síndrome de la Guerra del Golfo

(GWS), hidróxido de aluminio con el fenómeno post-vacunación y síndrome de miofascitis macrofágica (MMF) y el silicón asociado a siliconosis.⁴ En 2011, Schoenfeld y colaboradores quisieron unificar todos estos síndromes en uno. Expusieron los siguientes criterios:

Criterios Mayores:

- La exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previa a las manifestaciones clínicas.
- Aparición de las manifestaciones clínicas típicas: mialgias, artralgias y /o artritis, fatiga, sueño no reparador crónico o trastorno del sueño, manifestaciones neurológicas (especialmente asociada con desmielinización), deterioro cognitivo, pérdida de la memoria, fiebre, sequedad boca.
- La eliminación del agente de incitación induce mejoras.
- Biopsia típica de los órganos afectados.

Criterios Menores:

- Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos a la sospecha del adyuvante.
- Otras manifestaciones clínicas (es decir síndrome de intestino irritable).
- HLA específico (es decir HLA DRB1, HLA DQB1).
- Evolución de una enfermedad autoinmune.
- Teniendo 2 criterios mayores ó 1 criterio mayor y 2 menores se establece el diagnóstico.⁴

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con pacientes del departamento de Epidemiología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde que acudieron a vigilancia epidemiológica diaria, derivados de centros externos y servicios internos de dicho hospital que cumplieron criterios de acuerdo a la NOM 036 – SSA1- 2002 sobre la Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano, para eventos temporalmente asociados a las vacunas. El periodo de estudio fue del año de 1998 a 2013. Se obtuvieron 68 expedientes de pacientes de los que se excluyeron 5 (4 por tener expediente incompleto y 1 por duplicación).

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con promedios y desviación estándar. Además se aplicó la prueba de correlación de (Rho) de Spearman en el programa SPSS® versión 21.

Resultados

De los 63 casos analizados, la mayoría fueron mujeres con 56% (n=35). La media de edad fue de 14.5, DE \pm 3.6 años. Respecto a los eventos adversos reportados, los signos y síntomas más frecuentes fueron: fiebre en 33 (14 %) casos, dolor e inflamación local en 32 (13 %) y exantema en 17 (8 %) (Tabla 1).

Casos de ETAV y sus características

Los casos de ETAV reportados por año se expresan en porcentajes y frecuencias en el gráfico 1. La media del día de aparición del ETAV fue de 6.19 días DE \pm 4.6 días, con un rango de 0 a 50 días. Las características según el género y evento se muestran en la tabla 2.

Número de vacunas y día de inicio de ETAV

Se analizó el número de vacunas aplicadas y el día de inicio del ETAV, sin evidenciarse una correlación entre ellas. Rho=0.023 (p=0.14).

Intensidad del ETAV según el género

Con la intención de determinar si existe una predisposición asociada al género, se analizó la intensidad del evento inicial con el género de los pacientes y se encontró que las mujeres tuvieron eventos más graves reportados (Rho 0.789, p = 0.03) (Tabla 2).

Vacunas aplicadas en el periodo de estudio

Se aplicaron en total 129 vacunas, la media fue de 2 vacunas aplicadas por paciente DE \pm 1.6 vacunas, con un rango de 1 a 7 vacunas. Se le aplicó una vacuna a 39 pacientes (62 %) y dos o más vacunas a 24 pacientes (38%). En total se realizaron 95 inoculaciones entre vacunas únicas y combinadas.

Las vacunas más aplicadas fueron influenza estacional 22%, DPT 14% y rotavirus 11%, con una media de aparición del evento autoinmune 6 días posteriores a la aplicación. (Tabla 3).

Diagnósticos realizados

En total se clasificaron en 4 categorías: Eventos neurológicos 61% (n=38, Síndrome de Guillian Barre, somnolencia, crisis convulsivas, cefalea, encefalomyelitis, encefalitis, narcolepsia, polio postvacunal y parálisis de Bell), Eventos/manifestaciones digestivas 16% (n= 10, hemorragia de tubo digestivo e invaginación intestinal), Eventos/manifestaciones infecciosas 13% (n= 9, absceso, encefalitis, meningitis, celulitis y becegeitis) y Eventos autoinmunes 10% (n= 6, Enfermedad de Still, vasculitis y eritema pigmentado).

Eventos Neurológicos: Los eventos neurológicos representaron el 61% (n=38) de los cuales 83% fueron graves, predominó el sexo femenino con un 60% y presentó una correlación Rho 0.789 (p = 0.03)(Tabla 4).

Síndrome de ASIA: Se encontró que de los 63 pacientes, 41(65%) cumplieron con criterios de ASIA, 39% fueron adultos y el 61% infantes. Las manifestaciones clínicas encontradas fueron: fiebre en el 87%, manifestaciones neurológicas en el 74%, mialgias en el 54% y dolor articular o inflamación en el 24%.

Discusión

En México se reportan alrededor de 1500 casos por año de eventos asociados a la vacunación, en nuestro estudio se reportaron 63 casos en un lapso de 12 años, sin embargo no se conoce la cifra exacta, debido a que probablemente existe un subregistro. Situación que se refleja en todo el país, dado que hay entidades federales en las que no hay registro de reportes de eventos asociados a la vacunación aun cuando se aplican millones de vacunas según los registros de secretaria de salud.⁶ El mayor número de eventos reportados son moderados a graves con un 81%, en ningún caso se reportó muerte. Debido a que los casos pertenecen a un hospital de concentración que recibe a los casos que requieren mayor atención y evaluación por médicos especialistas y subespecialistas, probablemente se identificó un número de eventos adversos graves que no refleja la verdadera prevalencia en la población mexicana.^{7,9}

La relación de los eventos según el género de los pacientes, fue similar a lo reportado por la CDC en el estudio VAERS⁹ (género femenino con un 56%). Los signos y síntomas más frecuentemente reportados fueron fiebre, dolor, inflamación local y exantema, datos similares a lo reportado por la CDC y la OMS.^{9,11} En el análisis de año por año, destacó en el año 2010 un aumento en el número de reporte de eventos adversos, con un pico máximo en el año 2011 con 24 reportes, que podría correlacionarse con un mayor número de aplicación de vacuna contra Influenza estacional posterior a la pandemia de Influenza en el año 2009 en México.

Las debilidades de nuestro estudio son su naturaleza retrospectiva, no se contó con un grupo de pacientes expuestos a la vacunación y que no desarrollaran un evento adverso. Además, a pesar de que en México se conocen los adyuvantes presentes en cada vacuna aprobada para su distribución, no se pudo correlacionar en cada caso el potencial adyuvante causal de la reacción. Por último, los pacientes identificados con síndrome ASIA se clasificaron

Tabla 1. Signos y síntomas reportados

Signos y síntomas	n (%)	Signos y síntomas	n (%)
Fiebre	33 (14)	Anafilaxia	7 (3)
Dolor, inflamación y calor local	32 (13)	Absceso	7 (3)
Exantema	17 (8)	Edema angioneurótico	2 (2)
Adenomegalias locales	13 (6)	Rigidez de nuca	2 (2)
Induración	11 (5)	Hematoquezia	2 (2)
Debilidad de extremidades	11 (5)	Vómitos	2 (2)
Urticaria	11 (5)	Melenas	1 (1)
Dolor articular	11 (5)	Parotiditis	1 (1)
Somnolencia	8 (4)	Síncope	1 (1)
Mialgias	7 (3)	Inflamación articular	1 (1)
Crisis convulsiva	7 (3)	Adenomegalias diseminadas	1 (1)
Cefalea	7 (3)	Parálisis flácida	1 (1)
Diarrea	7 (3)	Rinitis	1 (1)
Llanto persistente	7 (3)	Total	212

Tabla 2. Clasificación del ETAV según sexo

Género	Leve	Moderado	Grave	Total	Rho	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Hombre	8(67)	15 (45)	5 (28)	28 (44.4)	0.17	0.41
Mujer	4 (33)	18 (55)	13 (72)	35 (55.6)	0.78	0.03

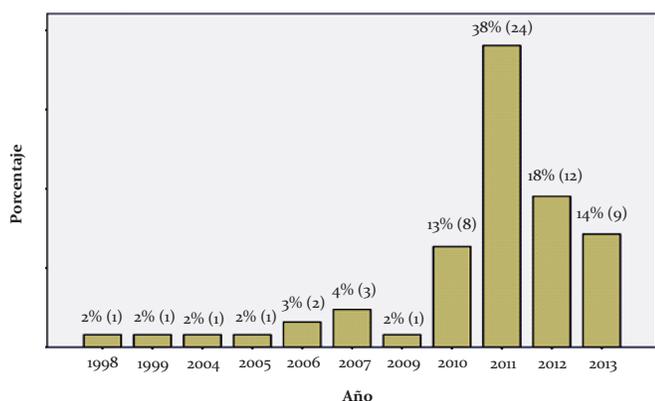


Figura 1. Número de casos de ETAV reportados por año. ETAV, evento temporalmente asociado a la vacunación.

Tabla 3. Vacunas aplicadas en el periodo de estudio

Vacuna	Total
BCG	8 (8.4%)
SABIN	7 (7.3%)
TRIPLE VIRAL	7(7.3%)
DPT+HB+HiB	13 (13.6%)
DPT	5 (5.2%)
HB	4 (4.2%)
TT	1 (1.0%)
TD	3 (3.1%)
SR	2 (2.1%)
INFUENZA	20 (21.6%)
H1N1	6 (6.3%)
NEUMOCOCO	6 (6.3%)
VPH	1(1.0%)
IGH	2 (2.1%)
ROTAVIRUS	10 (10.5%)

BCG, *Bacillus* de Calmette y Guérin; SABIN, anti poliomelitis, TRIPLE VIRAL, anti Rubéola, Parotiditis y Sarampión; DPT+HB+HiB, anti *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae* tipo b y el virus de la Hepatitis B; DPT, anti *C. diphtheriae*, *C. tetani* y *B. pertussis*; HB, anti Hepatitis B; TT, anti tetánica; TD, anti tétanos y difteria; SR, anti Sarampión y Rubéola; INFUENZA, anti Influenza estacional; H1N1, anti influenza serotipo H1N1; NEUMOCOCO, anti neumococo; VPH, anti virus papiloma humano; IGH, Inmunoglobulina Anti H y ROTAVIRUS, anti rotavirus.

Tabla 4. Eventos neurológicos

Evento neurológico	n (%)	Evento neurológico	n (%)
Síndrome Guillian Barre	8 (21)	Encefalitis	2 (5)
Somnolencia	8 (21)	Narcolepsia	2 (5)
Crisis convulsivas	7 (18)	Parálisis de Bell	1 (3)
Cefalea	6 (16)	Poliomielitis post vacuna	1 (3)
Encefalomiелitis	3 (8)	Total	38

únicamente con los criterios clínicos sin tomar en cuenta los criterios serológicos y/o biopsia, por lo que la cantidad de pacientes con éste diagnóstico pudo subestimarse.

Conclusión

El estudio realizado mostró un panorama de la frecuencia y características de los eventos asociados a la aplicación de vacunas. Se describieron los hechos posteriores a la

vacunación, sin embargo esto no implica que dichos eventos fueron causados por la vacuna o el adyuvante. Hasta el momento es la casuística con mayor número del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, por lo que incita la realización de nuevos estudios que continúen evaluando los eventos asociados a la vacunación, tanto en su frecuencia como la posibilidad de evaluar factores que intervengan para el desarrollo de los mismos.

Referencias bibliográficas

1. Alexandra Minna Stern and Howard Markel The history of vaccines and Immunization: familiar patterns , new challenges; *Health Affairs*, 24 (3) ,611-621 (2005)
2. Nikolai Petrovsky and Julio Cesar Aguilar Vaccine adjuvants: Current state and future trends, *Immunology and cell biology*. (82), 488-496(2004)
3. Nancy Agmon, Yehuda Shoenfeld Adjuvants and autoimmunity, *Lupus*. (18) 1217-1225, (2009)
4. Olga Vera Lastra-Gabriela Medina, Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 9(4), 361-373 (2013)
5. Soriano –Alessandra, Yehuda- Schoenfeld, Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacological Research* (2014)
6. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI), user manual for the revised WHO classification. Switzerland, World Health Organization;2013.
7. Comité Consultivo Mundial sobre la seguridad de las vacunas , Registro Epidemiológico semanal de la OMS Julio 2012. Recuperado de : http://www.who.int/vaccine_safety/committee/to pics/adjuvants/thiomerosal/es/
8. Norma oficial Mexicana NOM- 220-SSA1-2002, Instalación y operación de la fármaco vigilancia. (diario oficial de la federacion, 7 enero 2013)
9. Elaine Miller. Surveillance for safety After Immunization: Vaccine adverse event reporting system (VAERS). 2011. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt21-surv-adverse-events.html>
10. World Health Organization. Causality assessment of an adverse event following immunization. Switzerland, world health organization;2013.
11. Sergio Cerpa-Patricia Paredes Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res.* 2 (56) ,299-303(2013)
12. Lisa Gronhskopf (2014) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Influenza season 2013-2014, Center of disease control prevention (CDC) prevention control of seasonal influenza vaccines recommendation of the advisory committee on immunization practice united state. Recuperado de: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm>

Afección pulmonar en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio

Zaragoza-Valdez Doris L., González-Díaz Verónica, Figueroa-Sánchez Mauricio, Ortiz-Peregrina José Raúl, Tejeda-Andrade Julio César, Contreras-González Uzziel, Rivadeneyra-Macías Adriana, Cerpa-Cruz Sergio, Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón y Martínez-Bonilla Gloria.

Autor para correspondencia

Doris L. Zaragoza Valdez. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: dolzava1@gmail.com

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Reciente inicio, Afección pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial.
Keywords: rheumatoid arthritis, recent diagnosis, pulmonary affection, interstitial lung disease.



Afección pulmonar en pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio

Zaragoza-Valdez DL^a, González-Díaz V^o, Figueroa-Sánchez M^b, Ortiz-Peregrina JR^c, Tejeda-Andrade JC^b, Contreras-González U^c, Rivadeneyra-Macias A^c, Cerpa-Cruz S^o, Gutiérrez-Ureña SR^o, Martínez-Bonilla G^o.

Resumen

Introducción

La artritis reumatoide (AR) presenta manifestaciones extra-articulares (mEA), de los cuales el pulmón es los más importantes, incluyendo a la enfermedad pulmonar intersticial (ILD). La AR relacionada a ILD (AR-ILD) tiene frecuencia de 1-58%, su etiopatogénesis es multifactorial. Estudios previos han reportado alteraciones de radiografía de tórax en 15%, de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) en 5-15% y de la tomografía pulmonar de alta resolución (TACAR) en 80%. De acuerdo al consenso de clasificación para Neumonías Intersticiales Idiopáticas de la Sociedad Americana de Tórax, el patrón usual y el no específico son los más comunes en AR. El pronóstico es malo a corto plazo. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de afección pulmonar en AR de reciente inicio, clasificar alteraciones por TACAR y DLCO, además de establecer correlación con características clínicas y de laboratorio, actividad, espirometría.

Material y Métodos

Es un estudio transversal analítico que incluyó pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio. Se registraron datos clínico-demográficos, de laboratorio, actividad de enfermedad, radiografías de manos y pies, TACAR, espirometría y DLCO.

Resultados

Se incluyeron 28 pacientes, 93% mujeres, duración media de enfermedad 1.8 años. DAS28-PCR 2.8 ± 1.11 . Anticuerpos Anti-Péptido Cíclico Citrulinado (APCC) positivo en 85% y Factor Reumatoide (FR) en 96%. Espirometrías normales, uno con disminución ligera de DLCO. 25% erosión en pies y 7% en manos; TACAR anormal en 32%: 20% patrón usual y 12% nódulos subpleurales (Nsp); todas con extensión <25%. No se encontró correlación entre DLCO, APCC, FR, erosiones y DAS28. Las anomalías tomográficas de ILD no se correlacionaron con tabaquismo, actividad de la enfermedad y anticuerpos.

Discusión

Este estudio pudiera ser uno de los primeros en México que evalúan la frecuencia de la AR-ILD de inicio temprano y por los hallazgos encontrados sugerimos que rutinariamente se realice TACAR al momento del diagnóstico con monitoreo periódico.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Reciente inicio, Afección pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial.

a.Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

b.Servicio de Radiología e Imagenología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

c.Servicio de Neumología. Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca.

Autor para correspondencia

Doris L. Zaragoza Valdez. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: dolzavai@gmail.com

Pulmonary affection in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis

Abstract

Introduction.

Rheumatoid Arthritis (RA) has many extra articular manifestations and lungs seem to be one of the most important sites, including interstitial lung disease (ILD). RA-associated ILD is reported in 1 to 58% of patients. Previous studies have described abnormal chest x-rays in 15% of cases, diffusion capacity of lungs for carbon monoxide (DLCO) alterations from 5 to 15% and lung high resolution computed tomography (HRCT) in 80% of patients. The main goal was to determine the frequency of pulmonary affection in recently diagnosed RA and classify by DLCO and HRCT. Secondly, we want to establish a relation between laboratory and clinical characteristics, activity, spirometry and DLCO.

Material and Methods.

This is a transversal and descriptive study including recently patients with recent RA diagnosis. Registered data include clinical, demographic, laboratory and disease activity data, along with hands and feet x-rays, HRCT, spirometry and DLCO.

Results.

28 patients, 93% women, mean sickness duration of 1.8 years. DAS-28-CRP 2.8+ 1.11. The frequency of abnormal lung HRCT was 32% (n=8): 20% usual pattern and 12% subpleural nodules. No relation was found between DLCO, CCPA, RF, erosions and DAS-28. Tomographic abnormalities in ILD were not related to smoking, disease activity or antibodies.

Discussion.

This may be one of the first studies in Mexico to evaluate the frequency of early RA-associated ILD. Based on this data we suggest routine monitoring with lung HRCT in every patient.

Key Words: rheumatoid arthritis, recent diagnosis, pulmonary affection, interstitial lung disease.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica, crónica, inflamatoria que afecta al 1% de la población mundial y en la población mexicana hasta el 1.6%, daña principalmente las articulaciones produciendo dolor, inflamación, erosiones, disminución en la calidad de vida y supervivencia.^{1,2}

La AR puede complicarse con diferentes manifestaciones extra-articulares (mEA). El pulmón se encuentra entre los blancos más importantes de mEA. Su espectro incluye expresiones como enfermedad pleural, nódulos reumatoides, síndrome de Caplan, bronquiectasias y particularmente enfermedad pulmonar intersticial. Se consideran severas a las vasculitis, pericarditis y pleuritis, las cuales se observan más en pacientes con nódulos reumatoides; éstas complicaciones históricamente se relacionan con enfermedad de larga evolución.³

La ILD se ha reportado en diferentes estudios con una frecuencia que va del 1-58%. El primer reporte de correlación entre fibrosis pulmonar y AR fue publicado en 1948 por Ellman y Ball, quienes describieron a tres pacientes con poliartritis y neumonitis intersticial con fibrosis crónica en sus autopsias. Desde esa primera descripción se ha hecho claro que la enfermedad intersticial pulmonar (ILD) asociada a AR actualmente incluye un gran espectro de trastornos que varían en su presentación clínica, patología y pronóstico. En los años

siguientes varios autores han señalado la relevancia de AR-ILD, la cual en la actualidad es ampliamente aceptada como una manifestación extra articular con un gran impacto en el pronóstico de la enfermedad.¹

La etiopatogénesis de AR-ILD no se comprende completamente, aunque se han involucrado factores genéticos, serológicos y ambientales.¹ En cuanto a los hallazgos paraclínicos de la misma, en el caso de la radiografía de tórax se reporta alteración del 1-5%; la difusión de monóxido de carbono (DLCO) parece ser el parámetro más sensible, a pesar de ello la prevalencia de procesos restrictivos y disminución de la misma, es de apenas 5-15%; con respecto a la tomografía pulmonar de alta resolución (TACAR) se reporta una alta sensibilidad para la ILD, puede ser anormal en más del 80% de pacientes pero no se correlaciona con la clínica, radiografía o pruebas de función pulmonar (PFP) en la mayoría de los estudios. Entre los hallazgos más comunes que se reportan están bronquiectasias, nódulos pulmonares, atrapamiento aéreo, vidrio despoluido, panalización y opacidades reticulares. La afección pulmonar es la tercera causa de muerte en pacientes con AR después de infección y enfermedad cardiovascular. El pronóstico de los pacientes con ILD es malo, con sobrevida de 3.5 años y a los 5 años la tasa de supervivencia es de 39%.⁴

Objetivo

El objetivo principal fue determinar la frecuencia de afección pulmonar en AR de reciente inicio, describir y clasificar las alteraciones y daño pulmonar por TACAR, DLCO y espirometría, el objetivo secundario fue establecer correlación entre TACAR, características demográficas, actividad de la enfermedad, anticuerpos, espirometría y DLCO.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, el muestreo fue simple no estratificado, a conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que de manera consecutiva acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología en el Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" en el periodo comprendido de Julio 2014 a Diciembre 2015 y que aceptaron participar. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, que cumplieran criterios ACR 2010 para AR con menos de tres años de inicio de los síntomas y que tuvieran por lo menos 2 de 3 estudios evaluados (DLCO, espirometría, TACAR); se excluyeron pacientes que por problemas técnicos, no se realizaron la TACAR, espirometría o DLCO, pacientes con diagnóstico ya establecido de ILD, con presencia de otra enfermedad pulmonar, sobre posición con otras enfermedades autoinmunes, proceso neoplásico maligno, antecedente de radio/quimioterapia, con factor de riesgo ocupacional (exposición a carbón y sílice), embarazo y AR seronegativa.

Se registraron datos clínicos (edad, sexo, talla, peso, IMC, actividad de la enfermedad DAS28-VSG y DAS28-PCR: remisión ≤ 2.6 , actividad baja $>2.6-3.2$, actividad moderada $>3.2-5.1$, actividad alta >5.1 , duración de la enfermedad, manifestaciones clínicas extraarticulares, presencia o ausencia de síntomas respiratorios y tratamiento actual), demográficos y de laboratorio; índice tabáquico (riesgo de enfermedad pulmonar intersticial ≥ 20 paquetes/año), índice de exposición a leña (riesgo de enfermedad pulmonar ≥ 200 horas/año), exámenes de laboratorio (FR, APCC, biometría hemática, PCR y VSG). Se realizó Rx de manos y pies para valorar erosiones y TACAR (equipo SOMATOM Definition AS VA44A, Somaris/7 syngo CT 2012B), la cual se realizó durante el final de la espiración, en posición prona con cortes de 1 mm, éstas fueron interpretadas de forma cegada por médicos radiólogos. La afectación pulmonar fue valorada como: 0 = No afección, 1 = Afección de $<26\%$, 2 = Afección de $26-50\%$, 3 = Afección de $51-75\%$ y 4 = Afección de $76-100\%$; se registraron hallazgos encontrados y se reportaron como presencia/ausencia de bronquiectasias, nódulos pulmonares, atrapamiento aéreo, vidrio despulido, líneas septales, panalización y opacidades reticulares; se utilizó la clasificación de 2002 de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria para distinguir patrones radiográficos: Neumonía intersticial usual, Neumonía intersticial no específica, Neumonía organizada, Daño alveolar difuso, Bronquiolitis respiratoria, Neumonía intersticial descamativa, Neumonía intersticial linfocítica; se hizo un apartado en caso de encontrar datos de Neumonía descamativa y bronquiolitis relacionada a enfermedad pulmonar intersticial para relacionar con tabaquismo. Se

realizaron pruebas de función pulmonar: espirometría y DLCO (equipo marca Viasys, modelo Jeager Master Screen Body, software Labmanager V5.3.0), las medidas se hicieron según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax, se evaluó espiración forzada en un segundo (FEV_1), capacidad vital forzada (FVC), capacidad pulmonar total (TLC) las cuales fueron interpretadas de forma cegada por médico neumólogo, se estimaron alteraciones obstructivas y restrictivas, la DLCO se determinó en porcentajes ($>75\%$ normal, $61-75\%$ disminución leve, $51-60\%$ disminución moderada, $<50\%$ disminución severa de difusión).

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de la información mediante el cálculo de promedios, frecuencias absolutas, proporciones, media, mediana y desviación estándar de acuerdo a la distribución de la muestra. Se utilizó estadística no paramétrica dada la distribución anormal de los datos. Se utilizó Rho de Spearman para correlación de variables. Se tomó como significativo el valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS® versión 21.

Resultados

Se incluyeron 29 pacientes, de los cuales una se excluyó debido a que se embarazó; siendo 28 pacientes en total los que se evaluaron. Características demográficas: 26 fueron femeninas (93%), edad 41 ± 10.6 años (rango 17-58 años). Las características clínicas se describen en la Tabla 1. La actividad de la enfermedad fue baja a moderada (Tabla 2).

No se reportó disnea ni se auscultaron estertores a la exploración física, sólo un paciente tuvo índice tabáquico de 20 paquetes/año, sin alteración de TACAR, espirometría o DLCO; ninguno tuvo el riesgo por índice de exposición al

Tabla 1. Características clínicas

Característica	N (% o rango)
Manifestaciones extra articulares	
Nódulo reumatoide antebrazo	1 (3.5)
Manifestaciones Pulmonares	
Tos	1 (3.5)
Duración de AR (años)	1.8 ± 0.66 (158-1069)
Tabaquismo	18
	media \pm DE (rango)
Índice tabáquico (paquetes/año)	5.22 (0.0004-20)
Índice de exposición (horas/año)	16.82 (0.48-40)
Índice de masa corporal (kg/m^2)	27.26 ± 4.5 (18-38.8)

AR, artritis reumatoide.

Tabla 2. Actividad de la enfermedad

Actividad	DAS 28-VSG	DAS 28-PCR
Media	3.42 ± 1.27 (1.55-7.47)	2.8 ± 1.11 de (1.58 a 6)
Remisión	9 (32%)	14 (50%)
Baja	3 (11%)	5 (8%)
Moderada	15 (53.5%)	8 (28.5%)
Alta	1 (3.5%)	1 (3.5%)

humo de leña.

Características bioquímicas

Todos los pacientes tuvieron positividad a FR, APCC o ambos. A 26/28 pacientes se les realizó APCC, de los cuales el 85% estuvieron positivos con un promedio de 183 ± 415 (1-2000). FR positivo en 96% de los pacientes, con un promedio de 180 ± 394 (0-2122).

Pruebas de función pulmonar

Se realizó espirometría en 25/28 pacientes, las cuales fueron normales en todos; se realizó DLCO a 24 (86%), de los cuales 1 (4.1%) tuvo disminución ligera (70.9% de difusión).

Características radiológicas

El 25% de los pacientes presentaban enfermedad erosiva en pies y el 7% en manos. Se realizó TACAR a 25/28 (89%) pacientes, 8/25 (32%) fue anormal: 12% nódulos subpleurales y 20% patrón usual, uno de éstos pacientes tenía nódulo y opacidad reticular (Tabla 3); estas alteraciones fueron menores al 25%.

Al realizar el análisis de correlación, no se encontró entre anticuerpos APCC, erosiones radiográficas ni actividad de la enfermedad con DLCO. Las anomalías tomográficas de ILD no se correlacionaron con tabaquismo, exposición a humo de leña, actividad de la enfermedad, anticuerpos APCC ni FR positivo.

Discusión

Ha sido estimado que casi el 50% de los pacientes con AR desarrollarán algún tipo de anomalía respiratoria durante su vida. Se conoce que la afección pulmonar se puede presentar en los primeros 10 años de inicio de la enfermedad, sin embargo pocos estudios han valorado su frecuencia en AR de reciente inicio.⁶ Por otra parte, en un estudio de Toyoshima y cols. se colocó a la enfermedad pulmonar como la segunda causa de muerte en pacientes con AR teniendo 20% ésta afectación, a diferencia de otros autores que la ponen en tercer lugar después de infecciones y enfermedad cardiovascular.⁷

Por lo anterior y debido a que se desconoce la prevalencia de AR-ILD en México; en éste estudio se investigó la frecuencia de enfermedad pulmonar en pacientes con AR de reciente inicio y su correlación con las variables clínicas y demográficas.

Encontramos una frecuencia de enfermedad pulmonar por TACAR de 32% en nuestra población con AR de reciente inicio, de estos 5/25 (20%) tuvieron datos de ILD con patrón

Tabla 3. Descripción hallazgos tomográficos

Paciente	Descripción
1	Opacidad reticular basal, engrosamiento intersticial
2	Opacidad reticular con bronquiectasias distales
3	Opacidad reticular, engrosamiento intersticial
4	Opacidad reticular y nódulo subpleural <5mm
5	Nódulos subpleurales <5mm posteromediales y basal derecho
6	Nódulos subpleurales <5mm en lóbulo superior y base pulmonar izquierda
7	Nódulos subpleurales <1cm apicales
8	Engrosamiento subpleural apical y bibasal

usual, lo cual se asemeja a los resultados del estudio realizado por Clive A. Kelly y cols. en el cual encontraron evidencia por TACAR de ILD en 16-25% de los pacientes y fue la causa del 6% de muertes por AR; probablemente esta complicación ha ido aumentando en prevalencia, debido a nuevos métodos diagnósticos y a mayor conocimiento sobre la enfermedad.⁸

Encontramos nódulos subpleurales en 4 de nuestros pacientes de los cuales 1 presentaba opacidad reticular sugestiva de patrón usual. Al respecto en el estudio por Yu-Qing Zou y cols. encontraron nódulos subpleurales en 11.82% de los pacientes estudiados, los cuales fueron más comunes en los tratados con metotrexate y/o leflunomida que los que no tomaban éstos medicamentos; sin embargo, en nuestro estudio el 100% de los pacientes tomaban metotrexate y es de resaltar que no hubo correlación.⁹ Y en el estudio por Gómez Herrero y cols. se reportan 5 casos de nódulos pulmonares en AR, dos de los casos tenían localización subpleural, uno de ellos tenía artritis establecida y el segundo desarrolló AR posterior a la aparición de los nódulos, a todos se les realizó biopsia pulmonar siendo compatible con nódulos reumatoides, esto sugiere que las alteraciones tomográficas encontradas en nuestros pacientes pudieran ser también secundarias a la enfermedad, por lo que se les deberá dar seguimiento estrecho.¹⁰

En nuestro estudio se encontró 20% de afectación pulmonar intersticial, con datos de patrón usual; las características de TACAR en AR están bien definidas y el patrón usual se ha correlacionado con hallazgos histológicos,¹¹ por lo cual hoy en día no es necesario como método diagnóstico realizar biopsia pulmonar; además las opacidades reticulares, panalización y engrosamiento subpleural son característicos del patrón usual y ha sido previamente informado que el uso de TACAR puede diferenciar el subtipo de ILD.

Las pruebas de función pulmonar son sensibles pero no específicas, en nuestro estudio encontramos que ni la espirometría ni la DLCO correlacionan con hallazgos

tomográficos de ILD, aunque la paciente que tuvo disminución leve de la difusión de monóxido de carbono no tiene TACAR para comparar los datos encontrados, se ha documentado que simultáneamente existen pruebas de funcionamiento pulmonar normales y TACAR alteradas asociándose esto con mejor pronóstico; por lo cual, también es esencial en éstos pacientes dar un seguimiento con espirometría y DLCO como herramienta para monitorizar la progresión de la enfermedad.

Estudios de AR de reciente inicio han encontrado relación entre AR-ILD con edad avanzada, aumento en VSG y el HAQ en un grupo de 52 pacientes, también incluyen sexo masculino, tabaquismo, anticuerpos APCC y factor reumatoide positivo, hallazgos que no fueron vistos en nuestro grupo de estudio, por lo contrario llama la atención que tenían actividad de la enfermedad baja a moderada, eran en promedio menores de 60 años y en general no tenían mEA.⁸

Los cambios pulmonares encontrados no se relacionaron con tabaquismo, ya que sólo dos pacientes con alteraciones en TACAR tenían antecedente de tabaquismo y ambos tenían índices tabáquicos bajos (0.15 y 0.75 paquetes/año), lo cual difiere de lo previamente reportado en lo cual se demuestra al tabaquismo como factor de riesgo para desarrollo de ILD ya que puede precipitar la citrulinización *in situ* en pulmón, generando anticuerpos en etapas tempranas de la enfermedad, esto altera la expresión enzimática pulmonar e inicia una respuesta anormal en individuos genéticamente susceptibles.¹² En nuestro estudio no se encontró relación entre tabaquismo y enfermedad pulmonar intersticial; aunque se ha informado que el tabaquismo se asocia al desarrollo de AR-ILD, ha sido evidenciado en su mayoría al género masculino lo que pudiera contribuir con el aumento en la frecuencia de AR-ILD en hombres.¹³

Nuestros resultados muestran la presencia de FR y títulos elevados de APCC en pacientes que presentaron datos de enfermedad pulmonar, aunque no tuvieron una correlación estadísticamente significativa.

El pronóstico de AR-ILD se ha reportado como pobre en estudios previos con una supervivencia media de 3 años desde el diagnóstico de AR-ILD; es aquí cuando toma mayor importancia la TACAR, la cual puede distinguir entre los distintos patrones tomográficos, que son un determinante de pronóstico, asociándose el peor pronóstico y mayor mortalidad al patrón usual que paradójicamente es el más común en AR y que en nuestra investigación se documentó en el 20%.¹⁴

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como son el pequeño número de pacientes, no tener grupo control, no realizarse a todos los pacientes TACAR, DLCO y espirometría.

Conclusión

Encontramos una frecuencia importante de enfermedad pulmonar y de ILD por TACAR en pacientes con AR de inicio temprano, lo cual significa que es un área del conocimiento con potencial de intervención sencilla al detectar de forma oportuna ésta complicación, además los pacientes con ésta asociación podrían beneficiarse de un tratamiento más oportuno y así evitar posteriormente intervenciones complicadas o tratamiento altamente costosos y finalmente mejorar su sobrevida a largo plazo. Por lo anterior y por los hallazgos encontrados sugerimos para el futuro que rutinariamente se les realice TACAR a los pacientes con AR al momento del diagnóstico y con monitorización periódica y que se solicite de manera especial a los médicos radiólogos se determine el subtipo y extensión de la enfermedad cuando se confirme el diagnóstico.

Referencias bibliográficas

- Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, et al. The multifaceted aspects of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:759760.
- Pelaez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86:3-8.
- Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360-6.
- Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax*. 2001;56(8):622-7.
- Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):38.
- Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54-8.
- Hamblin MJ, Horton MR. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. *Pulm Med*. 2011;2011:872120.
- Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676-82.
- Zou YQ, Li YS, Din XN, Ying ZH. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatology International*. 2012;32:669-673.
- Gomez H, Arraiza M, Rubio I, Garcia I. Pulmonary nodules: Presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 cases. *Reumatología Clínica*. 2012;8(4):212-215.
- Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, Gross BH, Müller N, Schwartz D, Hogg J, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest*. 2003;124(4):1215-1223.
- Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, Deane KD, Olson AL, Fernandez-Perez ER, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106(7):1040-7.
- Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T, Geirsson AJ, Kjartansson O, Heimisdottir M, et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):734-40.
- Mori S, Cho I, Koga Y, Sugimoto M. Comparison of pulmonary abnormalities on high resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(8):1513-1521.

Sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes

Cerpa-Cruz Sergio, Castañeda-Ureña María, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Ruíz-González Francisco J. , Pérez-Romero Misael A. y Gutiérrez-Ureña Sergio.

Autor para correspondencia

Sergio Cerpa Cruz. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo: sacer04@prodigy.net.mx

Palabras clave: Sarcopenia, artritis, lupus, autoinmune, densitometría.

Keywords: sarcopenia, arthritis, lupus, autoimmune, densitometry.



Sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes

Cerpa-Cruz S^o, Castañeda-Ureña M^a, Martínez-Bonilla G^o, González-Díaz V^o, Ruíz-González FJ^b, Pérez-Romero MA^b, Gutiérrez-Ureña S^o

Resumen

Introducción

Sarcopenia se refiere a la pérdida de la masa, la fuerza y la función muscular. La sarcopenia autoinmune se refiere a la pérdida excesiva de peso asociada con desgaste muscular severo, debido al aumento de citocinas proinflamatorias.

Objetivo

Determinar la frecuencia de sarcopenia en pacientes con Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico.

Material y Métodos

Se trata de un estudio transversal analítico. Participaron pacientes del servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Se realizó muestreo aleatorio simple. Se excluyeron pacientes con trastornos crónicos renales, hepáticos, cardíacos y/o que tomaran inhibidores de HMG-CoA reductasa. Se obtuvieron historia clínica y examen físico, medidas antropométricas. La actividad de las enfermedades autoinmunes se midió con DAS-28 y MEX-SLEDAI. Se obtuvo la masa muscular utilizando DEXA. Se hizo estadística descriptiva, Chi-cuadrada y la prueba H de Kruskal Wallis, para la correlación de variables la r de Spearman, se consideraron significativos valores de $p < 0.05$ y para la magnitud de asociación OR; se usó SPSS v 12.0.

Resultados

Se incluyeron 46 pacientes con enfermedades autoinmunes (EA), 26 pacientes con AR y 20 con LES y 25 sujetos sanos. El promedio de edad del grupo EA fue 40 ± 13.4 vs 39 ± 18 en el grupo control. El 90% de los pacientes tomaba hidroxycloquina y 80% dosis moderadas de corticoides. El grupo EA tuvo obesidad en 28% vs 16%. La frecuencia de sarcopenia en el grupo EA fue de 26% vs 20% ($p < 0.001$) en sujetos sanos. No hubo diferencia en casos de obesidad sarcopénica. El riesgo de sarcopenia en pacientes sedentarios fue de OR 1.93. No encontramos correlación entre la actividad de las EA y la sarcopenia. El uso de hidroxycloquina no es un factor de protección para sarcopenia. El riesgo de desarrollar sarcopenia en pacientes con EA fue de OR 1.4 (IC 95% 0.434 a 4.596).

Discusión

Nuestro trabajo demostró que los pacientes con EA tienen un discreto riesgo de sarcopenia autoinmune comparado con sujetos sanos.

Palabras clave: Sarcopenia, artritis, lupus, autoinmune, densitometría.

a. Servicio de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Clínica de Osteoporosis. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Sergio Cerpa Cruz. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: sacero4@prodigy.net.mx

Sarcopenia in patients with autoimmune diseases

Abstract

Introduction.

Sarcopenia is the loss of muscular mass, strength and function. Autoimmune sarcopenia refers to excessive weight loss, associated with severe muscular wasting due to an increase in proinflammatory cytokines.

Material and Methods.

We designed a transversal analytic study. Patients were selected from the rheumatology unit through simple aleatory sampling. Exclusion criteria included patients with chronic kidney disease, heart and hepatic failure, and those taking HMG-CoA reductase inhibitors. We obtained medical records, physical examination, and anthropometric measures. Autoimmune disease activity was measured with DAS-28 and MEX-SLEDAI. Muscle mass was obtained through DEXA. Descriptive statistics was used with chi squared and Kruskal Wallis H test. For variable correlation we used Spearman's rho and for magnitude association OR. Analysis was done using SPSS 12.0.

Results.

Of the 46 patients with autoimmune diseases (AD), 26 of them with rheumatoid arthritis, 20 with systemic lupus erythematosus and 25 healthy persons. The average age of the AD group was 40+ 13.4 vs. 39+18 in the control group. 90% of the patients were taking hydroxychloroquine and 80% moderate steroid doses. The AD group reported obesity in 28% of cases vs 16% in control group. Sarcopenia frequency in the AD group was 26% vs 20% ($p < 0.001$) in healthy subjects. No difference was found in cases with sarcopenic obesity. Risk for sarcopenia in sedentary patients was OR 1.93. We found no relation between AD activity and sarcopenia. Hydroxychloroquine use is not protective against the development of sarcopenia. The risk of developing sarcopenia in patients with AD was OR 1.4 (CI 95% 0.434 to 4.596).

Discussion.

Our study showed that patients with AD have a discrete risk of developing autoimmune sarcopenia compared to healthy controls.

Key Words: sarcopenia, arthritis, lupus, autoimmune, densitometry.

Introducción

El sistema muscular esquelético a partir de la tercera década de la vida sufre una lenta pero progresiva pérdida de la masa y fuerza muscular, circunstancia que se acentúa a partir de los 65–70 años. A partir de los 50 años la masa muscular disminuye entre un 1–2% anualmente y la fuerza muscular lo hace entre un 1.5–3 % a partir de los 60 años. En los varones el proceso es progresivo, mientras que las mujeres presentan un brusco descenso coincidiendo con la menopausia.^{1,3} En la última década se han utilizado como referencia los datos publicados por Baumgartner en 1988 que define sarcopenia si el índice masa muscular magra (IMM) $< 7.26 \text{ kg/m}^2$ en varones, y 5.45 kg/m^2 mujeres. En un estudio realizado en España 2010,⁴ propone un punto de corte de 8.31 kg/m^2 para varones y 6.68 kg/m^2 mujeres en edad geriátrica.⁵⁻⁷

La mayoría de los estudios de prevalencia ponen el límite de la pérdida muscular para definir sarcopenia, en 2 desviaciones estándar por debajo del valor normal de masa muscular de una población joven. Se estima que la sarcopenia es responsable del gasto anual de salud en los Estados Unidos de aproximadamente 18 billones de dólares.^{8,11} Existen muy pocos estudios al respecto en nuestra población, Baumgartner en un estudio realizado en Nuevo México reportó una incidencia de 16.9% y 24.1% en hombres y mujeres hispanas menores de 70 años respectivamente.^{5,12} Ciertas enfermedades sobre todo las autoinmunes se asocian a incremento sérico de

niveles de citocinas. Incluso en ausencia de enfermedades caquetizantes el propio proceso de envejecimiento se asocia a un incremento crónico y gradual de la producción de citocinas pro inflamatorias (IL-1, Factor de necrosis tumoral (TNF)- α , IL-6) que condicionan a un estado inflamatorio subclínico.^{7,13,14} Esta situación crea un efecto catabólico directo junto con un efecto anorexigénico y a la vez favorece la disminución de otros factores anabólicos (hormona de crecimiento y el factor de crecimiento insulínico (IGF)-1). La síntesis proteica nutricional disminuye en estados proinflamatorios por diversos factores intrínsecos o extrínsecos: disminución en la ingesta (polifarmacia, depresión); e intrínsecos. La relevancia o impacto clínico de sarcopenia en alteraciones autoinmunes están en correlación con el nivel de masa muscular inicial y la velocidad de la pérdida. La producción de interleucinas y citocinas las cuales producen anorexia (IL-6, IL 1, TNF- α).¹⁵⁻¹⁹ El propósito del presente estudio fue determinar la frecuencia de sarcopenia en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, para la selección de pacientes se llevó a cabo muestreo aleatorio simple del servicio de Reumatología, de Enero a Diciembre de 2011. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años que cumplieran criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)

Tabla 1. Características generales de los grupos

Características	Enf autoinmune n= 46 (%)	Controles n=25(%)	P
Edad promedio grupo SD	40± 13.42	39 ± 18.079	0.663
Mujeres	43 (93.4%)	22 (88%)	0.435
Hombres	3 (6.5)	3 (12%)	NA
Actividad física actual	8 (17.4%)	13 (52%)	----
Sedentarismo	82.6%	12 (48%)	<0.001
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	1 (2.17%)	1 (4%)	
Hipertensión	6 (13.04%)	2 (8%)	
Osteoporosis	1 (2.17%)	2 (8%)	
Otras	7 (15.2%)	2 (8%)	
Características de la enfermedad			
Duración de enfermedad (meses)	67.9	NA	
< 60 meses	4 (8.68%)	NA	
> 60 meses	42 (91.3%)	NA	
DAS 28 SD	3.3 1.2	NA	
Resmisión	10 (38.5%)		
Leve	2 (7.7%)		
Moderado	6 (23.7%)		
Severo	8 (30.8%)		
MEX-SLEDAI	3.7 3.5	NA	
Inactivo	6 (30%)		
Leve	6 (30%)		
Moderado	6 (30%)		
Severo	2 (10%)		

para clasificación de artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). El grupo de referencia fueron pacientes de la base de datos de la clínica de osteoporosis, pareados en edad y género, en donde se llevó a cabo la densitometría, para dicho estudio se utilizó densitómetro G. Electric Prodigy Lunar 99, software Encore 2002. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica (definida como tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1.73m²),

insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, diagnóstico de neoplasia e infección activa. Se definió sarcopenia como IMM por debajo de 2 desviaciones estándar de la media de un grupo de referencia del mismo sexo. Determinada con IMM < 7.26 kg/m² en varones, y 5.45 kg/m² mujeres. La actividad de la enfermedad autoinmune se hizo con DAS-28 para AR y MEX-SLEDAI para LES. Definiendo remisión para AR DAS-28 < 2.6 y MEX-SLEDAI < de 3 puntos. Se realizaron

mediciones antropométricas por nutriólogo y se tomaron muestras de laboratorio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con estadística descriptiva, promedios y desviación estándar, se compararon las variables categóricas con χ^2 , las numéricas con la prueba T de Student, la correlación se analizó con la r de Spearman, el análisis de más de dos grupos se realizó con la H de Kruskal-Wallis, se consideró significancia estadística a una $p < 0.05$. El paquete estadístico utilizado fue IBM SPSS v.15.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 46 pacientes en el grupo con enfermedades autoinmunes 26 con AR, 20 con LES. De los cuales 43 fueron mujeres y 3 hombres, con promedio de edad de 40 ± 13.42 años. Como grupo control se captaron a 25 sujetos y se parearon según edad, sexo e ICM, con una media de edad 39 ± 18 años. La frecuencia de sedentarismo fue 82.6% vs 48% en grupo EA comparado con los controles respectivamente. Respecto a comorbilidades en grupo de alteraciones autoinmunes y grupo control se reportó hipertensión arterial como la de mayor frecuencia 13% vs 8%. Antecedente de consumo de estatinas fue de 6.5% vs 4% (Tabla 1). La duración de la enfermedad no difirió significativamente entre los grupos con alteraciones autoinmunes AR vs LES (69.5 meses y 66.3 meses respectivamente). La frecuencia de uso de esteroides durante la historia de la enfermedad en los grupos con alteraciones autoinmunes fue de AR 73% vs LES 90%. Con respecto al resto de terapia la de mayor frecuencia fueron: antimaláricos 80.8% vs 100%, MTX 76.9% vs 15% grupo AR/LES (Tabla 2). En cuanto actividad de la enfermedad se observó que la mayoría de los pacientes en el grupo con AR se encontraban en remisión 38.5% al momento de la valoración. El grupo LES se reportó actividad leve en el 30%, moderada en 30% y severo en el 10%. Siendo la actividad articular y mucocutánea las de mayor frecuencia 25% y 50% respectivamente. La menor frecuencia encontrada fue actividad renal con 15%, y actividad en sistema nervioso central en el 5%.

Tabla 2. Tratamiento en pacientes con EA

Fármaco	AR n=26	LES n=20
Esteroides		
Nunca	7 (27)	2 (10)
< 1 año	13 (50)	8 (40)
> 1 año	6 (23)	10 (50)
FARMES	25 (96.2)	20 (100)
CLQ/HCL	21 (80)	20 (100)

EA, enfermedades autoinmunes; AR, artritis reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; FARMES, fármacos modificadores de la enfermedad; CLQ/HCL, cloroquina o hidroxiquina.

Tabla 3. Composición corporal por grupos

Variables	AR n=26	LES n=20	Control n=25
Peso (kg)	65 ± 13.68	68.5 ± 15.7	67.32 ± 14.9
IMC (kg/m ²)	26.57 ± 5.1	27.45 ± 6.7	25.52 ± 4.5
Bajo peso	2 (7.7%)	0	0
Normal	9 (34.6%)	11 (55%)	12 (48%)
Sobrepeso	7 (26.9%)	4 (20%)	9 (36%)
Obesidad 1°	6 (23.1%)	0	3 (12%)
Obesidad 2°	2 (7.7%)	5 (25%)	0
Obesidad 3°	0	0	1 (4%)
Total masa grasa (g)	27.0 ± 9.91	27.4 ± 12.29	25.8 ± 10.6
Total magro (g)	33.923 ± 5.3	36.75 (± 9.4)	37.2 (± 7.8)
Total CMO (g)	1.846 ± 0.46	3.6 (± 7.86)	2.04 (± 351)
Total Masa	63.80	63.5 (± 21.1)	64.2 (± 19.3)
IMM (kg/m ²)	5.307 ± 1.08	6.10 (± 1.11)	5.88 (± 1.05)
Normal	16 (61.5%)	18 (90%)	20 (80%)
Sarcopenia	10 (38.5%)	2 (10%)	5 (20%)

AR, artritis reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; IMC, índice de masa corporal; IMM, índice de masa muscular.

La composición corporal por medio de antropometría no reportó diferencia entre el peso de los grupos. Reportando algún tipo de alteración nutricional (ya sea desde bajo peso hasta obesidad) en el 76% vs 52% grupo con alteraciones autoinmunes vs control. La frecuencia de obesidad fue 28.3% vs 16%.

Densitometría

La medición de densitometría por DEXA arrojó que el total de tejido magro fue menor en el grupo con AR 33.923 ± 5.3 vs grupo control. El IMM reportó índices discretamente mayores en el grupo con LES 6.10 ± 1.11 kg/m² que en el resto de los grupos (Tabla 3).

La frecuencia de sarcopenia en el grupo EA fue de 26% vs 20% en el grupo control. Y ambas variables obesidad sarcopénica en 4.3% vs 5% respectivamente (Tabla 4).

No existió asociación entre el grado de actividad con la presencia de sarcopenia en los pacientes con trastorno autoinmune. El riesgo de tener algún grado de alteración nutricional y tener sarcopenia fue de OR 0.56 (IC 95% 0.102-3.037). Así mismo se observó que el riesgo de sedentarismo y tener sarcopenia fue OR 1.93 (IC 95% 0.385-9.7). La actividad física y el riesgo de presentar sarcopenia en los pacientes LES fue de OR 5 (IC 95% 0.24-104.15).

Tabla 4. Composición corporal por grupos

Composición corporal	EA	Control	p
Alguna alteración	35 (76%)	13 (52%)	
Obesidad	13 (28.2%)	4 (16%)	
Sarcopenia	12 (26%)	5 (20%)	<0.001
Desnutrición	2 (4.3%)	0	
Obesidad sarcopenica	2 (4.3%)	1 (5%)	

EA, enfermedad autoinmune, incluye al grupo de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Comparado con el grupo de AR el cual tuvo una OR 1.75 (IC 95% 0.205-14.93 p <0.001). No existió correlación entre la actividad de la enfermedad y sarcopenia en el grupo de LES ni AR ($r=0.121$, $p=0.669$; $r=0.277$, $p=0.170$ respectivamente).

El riesgo de padecer sarcopenia en pacientes con uso de antimalaricos fue de OR 1.46 (IC 95% 0.147-14.59). Finalmente el riesgo estimado de tener sarcopenia en pacientes con alteraciones autoinmunes fue OR 1.4 (0.434-4.596)

Discusión

El músculo esquelético es un sistema que representa el mayor órgano del cuerpo en el ser humano. Está formado por 600 músculos separados, es el mayor reservorio de proteínas y constituye hasta el 50% del peso corporal total, sus principales funciones son la locomoción, fuerza y la respiración, pero también regulan la temperatura y el balance postural. Además de las distintas miopatías existen dos patologías de desgaste (pérdida) muscular de interés clínico: la sarcopenia y la caquexia.^{20,21} Desde el reporte seminal de los niveles elevados de TNF- α en pacientes con caquexia cardiaca ha quedado claro que las citocinas proinflamatorias tienen un papel importante en el desarrollo de la caquexia y otros trastornos de desgaste muscular.^{22,23} El TNF- α solo o en combinación con otras citocinas puede inducir la ruptura de miotubos maduros.²³ Basados en estudios animales, se sugiere que el MuRF1 es esencial para pérdida de la función muscular inducida por TNF.²⁴ La exposición de los miocitos al TNF- α activa rápidamente el factor de transcripción NF- κ B, el cual inhibe la diferenciación muscular mediante la supresión de MyoD. El desgaste muscular inducido por citocinas pro-

inflamatorias es probablemente un proceso multifactorial que involucra un aumento en la degradación de proteínas y una reducción en la reparación y regeneración de miocitos.²⁵

En nuestro estudio se demostró que los pacientes con enfermedades autoinmunes prototipo presentan más pérdida de la masa magra muscular comparado con sujetos sanos; siendo este el primer estudio de nuestro país que utiliza la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en pacientes con EA, el cual es un método particularmente útil por su habilidad para estimar la masa muscular esquelética apendicular. Es de destacar que los pacientes con AR tuvieron más desgaste muscular, lo que concuerda con la teoría del TNF- α como citocina responsable de destrucción proteica.

La composición corporal fue anormal mayormente en el grupo de AR y LES, muy similar a estudios previos. Santos *et al*, informan en 2011 en un estudio que los pacientes con LES tienen más sarcopenia a diferencia de nuestro estudio en donde los más afectados fueron los pacientes con AR. Una explicación probable es que ellos utilizaron método de bioimpedancia eléctrica para determinar la masa muscular.²⁶ La obesidad sarcopenica es un problema de salud emergente, el cual se caracteriza por exceso de grasa corporal y disminución de masa muscular y la fuerza.²⁷ Se desconoce la prevalencia actual, nosotros encontramos una frecuencia de 4.3% en los pacientes y 5% en los controles.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio tenemos una muestra pequeña, también la no valoración de la fuerza y la función; además la definición de masa muscular magra en jóvenes no está estandarizada. Podemos tener un sesgo al utilizar medidas de referencia de otros grupos poblacionales, el impacto de uso actual de esteroides a nivel muscular no se pudo realizar debido a que solo se tomó el tiempo acumulado de los mismos. El elevado porcentaje de obesidad en nuestros pacientes sugiere la necesidad de realizar más investigaciones para esclarecer si es debido a proceso autoinmune o a factores no relacionados al mismo. Por lo que estudios subsecuentes requieren de una valoración integral nutricional.

Conclusión

Los pacientes que padecen enfermedades en donde predomina el TNF- α son más susceptibles de pérdida muscular, y en menor grado las relacionadas a otras citocinas. Surge una entidad clínica de interés denominada obesidad sarcopenica en pacientes con enfermedades autoinmunes. Es necesario de estudios con cohortes más grandes para verificar dichos resultados.

Referencias bibliográficas

- Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, *et al*. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123-36.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127(Suppl 5):990S-1S.
- Gale CR, Martyn CN, Cooper C, *et al*. Grip strength, body composition and mortality. *Int J Epidemiol* 2007;36:228-35.
- Ferran Masanes Toran; ¿Qué es la sarcopenia?; *Semin Fund Es Reumatol*.2010;11(1):14-23.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et al*. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
- Rasmussen BB, Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31(3):127-31.
- Cesari M, Kritchevsky SB. Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:428-34
- Thomas DR. Sarcopenia Review. *Clin Geriatr Med* 26 (2010) 331-346
- Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95: 1717-27.
- Lang T, Strepper P, Cawthon K, Baldwin *et al*. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment; *Osteoporos Int* (2010) 21:543-559
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52, 80-85.
- Avan Aihie Sayer, Holly Syddall, Helen Martin, Harnish Patel, *et al*, The developmental origins of sarcopenia, *J Nutr Health Aging*. 2008 ; 12(7): 427-432
- Roubenoff R, Parise H, Payette HA, *et al*. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429-35.

14. G. D. Summers, C. M. Deighton, M. J. Rennie and A. H. Booth; Rheumatoid cachexia: a clinical perspective; *Rheumatology* 2008;47:1124–1131
15. Irwin H. Rosenberg Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms. *J. Nutr.* 127: 990S–991S, 1997.
16. J. A. Serra Rexach; Consecuencias clínicas de la sarcopenia; *Nutr. Hosp.* (2006) 21 (Supl. 3) 46-50
17. E. Evans, MM Misisic and DM Mallard; A technique to assess body composition and sarcopenia using DXA: application for an obese population; *European Journal of Clinical Nutrition* (2010) 64, 218–220
18. A. Sayer, C. Stewart, H. Patel and C. Cooper; The developmental origins of sarcopenia: from epidemiological evidence to underlying mechanisms; *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* (2010), 1(3), 150–157.
19. Ronenn Roubenoff, MD, MHS; Physical Activity, Inflammation, and Muscle Loss; *Nutrition Reviews*, Vol. 65, No. 12 December 2007(II): S208–S212
20. Stephan von Haehling & John E. Morley & Stefan D. Anker; An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact; *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2010) 1:129–133
21. Stephan von Haehling & Stefan D. Anker; Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers; *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2010) 1:1–5
22. Ronenn Roubenoff, Rebecca A. Roubenoff, Rheumatoid Cachexia: Cytokine-driven Hypermetabolism Accompanying Reduced Body Cell Mass in Chronic Inflammation; *J Clin Invest*, Volume 93, June 1994, 2379-2386.
23. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer MP. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990;323:236–41.
24. Adams V, Mangner N, Gasch A, Krohne C, Gielen S, Hirner S, et al. Induction of MuRF1 is essential for TNF- α -induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol.* 2008;384:48–59
25. Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin Jr AS. NF-kappa B-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science.* 2000;289:2363–6.
26. M. J. Santos, F. Vinagre, J. Canas da Silva, V. Gil., J.E. Fonseca. Body composition phenotypes in systemic erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of caucasian female patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 470-476.
27. Alfonso J. Cruz-Jentoft, Jean Pierre Baeyens, Jürgen M. Bauer, Yves Boirie Tommy Cederholm, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010; 39: 412–423

Osteopenia en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas

Vega-Cornejo Gabriel, Padilla-Durón Natalia y García-Galaviz Andrea.

Autor para correspondencia

Vega-Cornejo Gabriel. Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital General de Occidente.
Domicilio: Av. Zoquipan 1050, Seattle, C.P. 45170 Zapopan, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: gvc81@hotmail.com

Palabras clave: Densidad mineral ósea, densitometría ósea, osteopenia, osteoporosis.
Keywords: Bone densitometry, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis.



Osteopenia en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas

Vega-Cornejo G^a, Padilla-Durón N^b, García-Galaviz A^a

Resumen

Introducción

La osteopenia es considerada generalmente una enfermedad del adulto, sin embargo recientemente se ha observado en diversos estudios que la presentación en niños se ha incrementado. Es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, ya que impacta de manera directa el gasto económico de los servicios de salud y es una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país. El objetivo general es determinar la prevalencia de osteopenia de pacientes pediátricos que cursan con alguna enfermedad crónica inflamatoria.

Material y Métodos

Se analizaron los factores que influyen en la presentación de osteopenia así como las variables: tiempo de evolución del padecimiento, tratamiento, reactantes de inflamación, electrolitos como calcio, fósforo y magnesio, al igual que resultados de la densitometría ósea.

Resultados

De los 133 expedientes incluidos, 98 no cumplieron criterios de inclusión. Se analizaron 35 casos, la edad promedio fue de 10.7 años. Se encontró una prevalencia de osteopenia 37.1%, de los cuales 30% en niños y 46.6% en niñas. El principal factor asociado a osteopenia fue el ser hombre y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Conclusión

La osteopenia es una patología prevalente en pacientes pediátricos con enfermedades crónico-inflamatorias. Su oportuna detección podría ofrecer un tratamiento y evitar las complicaciones asociadas. Se requieren estudios con una población más grande y mayor tiempo de seguimiento.

Palabras clave: *Densidad mineral ósea, densitometría ósea, osteopenia, osteoporosis.*

a. Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital General de Occidente, Guadalajara, MX.

b. Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital General de Occidente, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Vega-Cornejo Gabriel. Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital General de Occidente. Domicilio: Av. Zoquipan 1050, Seattle, C.P. 45170, Zapopan, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: gvc81@hotmail.com

Osteopenia on pediatrics patients with chronic diseases

Abstract

Introduction.

Osteopenia is generally considered an adult disease. However, recently it has been observed on diverse studies that its presentation on children has increased. It is considered a problem of public health worldwide since it impacts directly on the economical expenditure of health services and is an important cause of morbidity and mortality in our country. The general objective is to determine the prevalence of osteopenia on pediatrics patients suffering a chronic inflammatory disease.

Material and Methods.

The factors influencing the presentation of osteopenia were analyzed, as well as the disease's time of evolution variables, treatment, inflammation reactants, electrolytes such as calcium, phosphorus and magnesium, and bone densitometry.

Results.

From the 133 files included, 98 did not meet the criteria for inclusion. 35 cases were analyzed; the average age was 10.7 years. It was found a prevalence of osteopenia of 37.1%, 30% were boys and 46.6% girls. The main factor associated with osteopenia was being a man and the disease's time of evolution.

Conclusion.

Osteopenia is a prevalent pathology on pediatrics patients with chronic inflammatory diseases. Its timely detection may offer a treatment and avoid associated complications. It is required studies on a larger population and longer monitoring.

Key Words: Bone densitometry, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis.

Introducción

En los últimos años se ha presentado una mayor incidencia de afección ósea en la edad pediátrica. Esto lo condicionan ciertas variaciones en la adquisición de masa ósea durante la infancia y la adolescencia teniendo por lo tanto una tendencia creciente en el diagnóstico de osteopenia en pediatría. Existen actualmente múltiples técnicas de medición de masa ósea, como la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) siendo la más indicada en la población pediátrica.¹ En la actualidad, la osteopenia en niños es un tema de salud pública en múltiples países, en donde se realizan campañas para su prevención y tratamiento.

En el año 2004 la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) sugirió que en los individuos menores de 20 años, tanto varones como mujeres, la terminología “baja densidad mineral ósea para la edad cronológica” para referirnos a la presencia de osteopenia podría usarse cuando el Z-score (ajustada por edad, género y tamaño corporal) fuese menor de -2 desviaciones estándar (DE).² En el año 2007 se realizó un consenso por expertos panelistas de la ISCD y profesionales renombrados en el tema donde se determinaron los criterios para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis en niños y adolescentes de 5 a 19 años; se concluyó que para hacer el diagnóstico de osteoporosis en población infantil este no debe estar basado solamente en los valores de densidad mineral ósea (DMO); se debe incluir además la presencia de un historial de fracturas clínicamente significativas asociado a un bajo contenido mineral óseo (CMO) o DMO. Definiéndose así por historial de fracturas clínicamente significativas a la presencia de fracturas de huesos largos en extremidades inferiores, al menos dos fracturas de huesos

largos en extremidades superiores o fracturas por compresión vertebral (fracturas por aplastamiento) en ausencia de la enfermedad local o trauma de alta energía.³

Las causas de osteopenia u osteoporosis en niños se clasifican en: primarias, las cuales consisten en una alteración estructural primaria del hueso debido a una anomalía ósea intrínseca (generalmente genética); y secundarias, debidas a alguna enfermedad sistémica o crónica que afecta la calidad ósea.⁴ En la osteopenia u osteoporosis por causas secundarias, diversos factores etiológicos pueden actuar de manera adversa, ya sea solos o en combinación, sobre el desarrollo óseo de los niños con patologías crónicas, aumentando el riesgo de presentar fracturas osteoporóticas. Entre estos factores se destacan la movilidad reducida, las citoquinas inflamatorias, los corticoides sistémicos, los trastornos puberales y la desnutrición o el peso corporal bajo.⁵ Existen diversas enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian con baja densidad mineral ósea para la edad cronológica o fracturas osteoporóticas, principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis idiopática juvenil (AIJ), la dermatomiositis, la enfermedad inflamatoria intestinal y las neoplasias como la leucemia.⁶ El aumento en los niveles circulantes de citoquinas como la interleucina (IL) 1, la IL-6, la IL-7, el factor de necrosis tumoral (TNF)-a y el TNF-B pueden producir supresión del reclutamiento de osteoblastos y estimular la osteoclastogénesis, con el consiguiente desequilibrio en el recambio óseo.⁷⁻⁸

Este trabajo se realizó en el Hospital General de Occidente en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas; teniendo como objetivos principales el determinar la frecuencia de osteopenia en base a la densitometría ósea a nivel de columna

lumbar (L-1 a L-4) y expediente clínico; conocer la asociación del grado de afección ósea dependiendo la enfermedad y tratamiento de los pacientes; y conocer la principal enfermedad relacionada con osteopenia.

Material y métodos

La población de estudio fue obtenida por una muestra por conveniencia de 35 pacientes, de los servicios de reumatología y hematología-oncología pediátrica del Hospital General de Occidente de la Secretaría de Salud en el Estado de Jalisco. La recolección de datos se obtuvo de los expedientes clínicos, durante el periodo de febrero del 2015 al 31 enero de 2016. Se tomaron en cuenta todos aquellos casos que cumplieran los criterios de inclusión tales como: edad mayor de 5 y menor de 18 años, ambos géneros, determinación de peso y talla, estar diagnosticado con alguna enfermedad crónica y expediente clínico completo.

Fueron excluidos los expedientes de los niños que tuvieran una evolución del padecimiento menor a 6 meses, ya que es el tiempo mínimo que se requiere para evaluar algún cambio en la densidad mineral ósea del paciente cuando se le administra algún tratamiento que influya en el metabolismo óseo.

Los datos fueron recogidos a partir del expediente clínico de cada paciente. Las variables referentes al aspecto clínico fueron: diagnóstico y tratamiento. Los estudios paraclínicos y auxiliares utilizados fueron: reactantes de inflamación (PCR y VSG), electrolitos séricos (calcio, fósforo y magnesio), y densitometría ósea por DEXA. Se tuvieron también en cuenta variables sociodemográficas como origen, edad y sexo; y variables antropométricas como talla y peso.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo transversal con media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y la mediana, rango y percentiles para las distribuciones anómalas. Para la comparación de una variable cuantitativa con una cualitativa de dos categorías se usó la prueba T de Student. Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizó el test de Chi² con la corrección de Yates y el test exacto de Fisher. El análisis estadístico se realizó mediante el programa EPI info 2011.

Resultados

El número total de expedientes por enfermedad crónica en pacientes pediátricos valorados retrospectivamente fue de 133. De éstos fueron excluidos 98 por no cumplir los criterios



Figura 1. Frecuencia de casos de osteopenia en relación al género.

Tabla 1. Frecuencia de enfermedades crónicas en pacientes de estudio

Diagnóstico	No	Porcentaje
Lupus eritematoso sistémico	9	25.71%
Artritis idiopática juvenil	6	17.14%
Neoplasias malignas	7	20.00%
Espondiloartritis	3	8.50%
Encefalopatía por anticuerpos neuronales	2	5.71%
Púrpura de Henoch-Schönlein	2	5.71%
Polimiositis	1	2.85%
Hiperlaxitud	2	5.71%
Dermatomiositis	1	2.85%
Síndrome antifosfolípidos	2	5.71%
Total	35	100%

de inclusión. Del total de la muestra 100% (35), 20 (57%) fueron niñas y 15 (43%) niños. La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 10.7 ± 3.9 años, con un máximo de 18 años. El 45.7% de los pacientes se encontraba entre la edad de 10 y 14 años. La prevalencia de osteopenia fue de 30% en mujeres y el 46.6% varones. Las enfermedades presentadas con mayor frecuencia fueron LES con un 25.71%; AIJ 17.14%; y neoplasias malignas con 20%; entre otras (Tabla 2). Se presentó osteopenia en el 33.33% de los pacientes diagnosticados con LES y AIJ, en el 28.57% con neoplasias malignas, 50% en pacientes con encefalopatía por autoanticuerpos neuronales, púrpura de Henoch-Schönlein y síndrome antifosfolípido, y en el 100% de los pacientes con hiper movilidad articular y dermatomiositis. Los pacientes con patologías de espondiloartritis y polimiositis no reportaron afección ósea.

El 8.57% de los niños en estudio presentaron bajo peso (< del percentil 5) en base al percentil de IMC para la edad y sexo de la CDC, de ese total, el 66.66% presentó osteopenia, el 57.14% se encontraba en peso saludable (percentil 5 hasta por debajo del percentil 85), el 14.28% presentaron sobrepeso (percentil 85 hasta por debajo del percentil 95), y el 20% presentaron obesidad (igual o mayor al percentil 95) (Figura

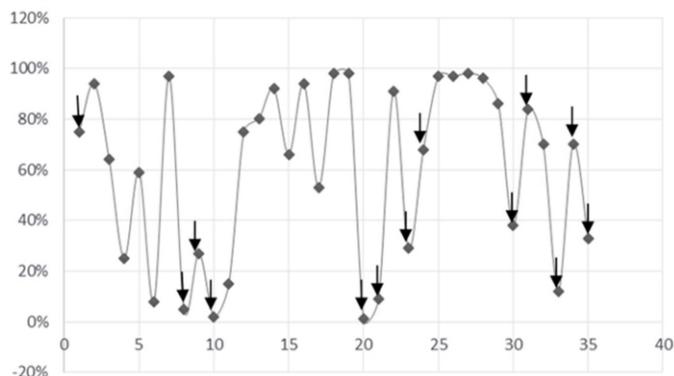


Figura 2. Relación de percentiles de IMC para la edad y sexo con presentación de osteopenia.

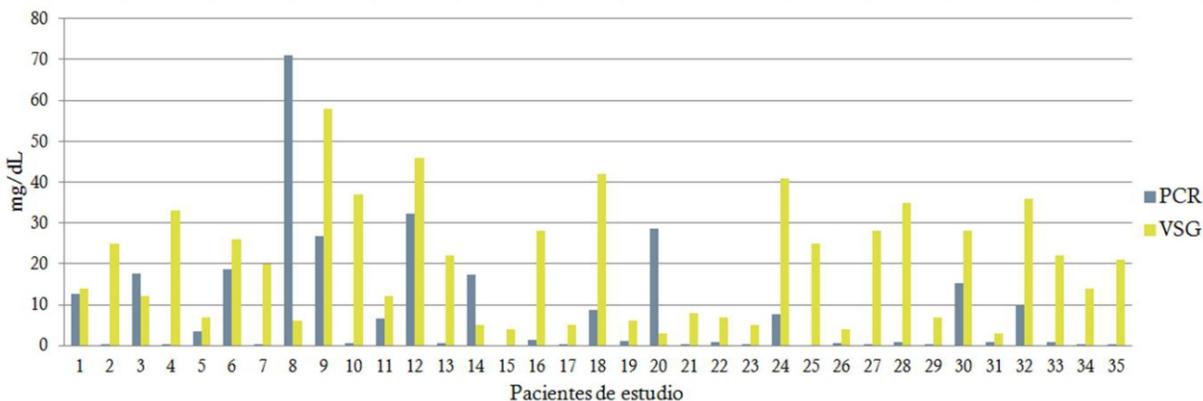


Figura 3. Valores de reactantes de inflamación aguda en pacientes con enfermedades crónicas. Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

2).

En cuanto a las pruebas de reactantes de inflamación (PCR y VSG) se encontraron elevadas en el 37.14% y 48.57% de pacientes respectivamente. Del total de pacientes con alteración en estas pruebas laboratoriales solamente el 46.15% con elevación de PCR y el 35.29% con elevación de VSG presentaron osteopenia (Figura 3).

El 42.85% de los pacientes fueron tratados con prednisona, de los cuales el 26.66% presentó osteopenia. El 28.57% fue tratado con metotrexate y 33.33% presentaron osteopenia, el 22.65% fue tratado con azatioprina y el 37.5% de los pacientes presentaron osteopenia. El tiempo promedio de administración de estos medicamentos fue de 18 meses con DE de 14.

El 17.14% de los pacientes presentó hipocalcemia (<8.5 mg/dL) y de este grupo, el 83.33% presentó osteopenia; el 2.85% de fósforo (<2.5 mg/dL) sin reportar afección ósea; y el 17.14% de magnesio (<1.5 mg/dL) presentando osteopenia en un 33.33% de los pacientes (Figura 5).

Los resultados obtenidos por la densitometría ósea por DEXA nos indicó que el 37.14% del total de los pacientes presentaron una baja densidad mineral ósea para la edad cronológica. De esos el 61.53% tuvieron un valor Z por debajo de -2.5 y el 38.46% por debajo de -2 (Figura 6). Comparando ambos grupos poblacionales según un análisis bivariante, se estudió si existían diferencias significativas en cuanto a sexo, tiempo de evolución de la patología, tratamiento, así como el grado de afección ósea.

Se comprobó mayor frecuencia de afección ósea en el sexo

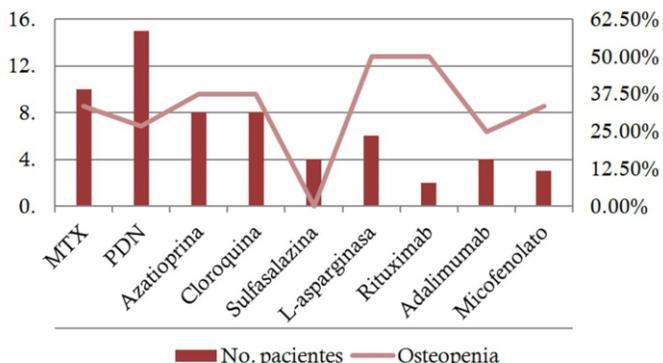


Figura 4. Tratamiento y relación con presentación de osteopenia. Metotrexato (MTX), Prednisona (PDN).

masculino con un menor tiempo de evolución de la enfermedad y periodo de tratamiento, a comparación del sexo femenino. Así mismo dos pacientes masculinos fueron diagnosticados con osteoporosis ya que presentaron un valor Z por debajo de -4 DE y ambos tenían el antecedente de fracturas de aplastamiento por compresión vertebral.

Comparando los expedientes en cuanto a percentiles por IMC para la edad contra presentación de osteopenia, mediante un análisis bivariante, con el resto de variables sólo se obtuvo diferencia estadísticamente significativa con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad.

Discusión

Se ha visto que ha incrementado la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en población pediátrica, por lo que tiene una influencia considerable en la salud pública y se ha convertido en una de las primeras causas de fracturas en niños.⁹

Encontramos que los pacientes con mayor predisposición a presentar osteopenia son los pacientes diagnosticados con LES, así mismo los pacientes diagnosticados con algún tipo de neoplasia maligna y que se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia fueron más propensos a presentar osteoporosis y fracturas espontáneas.

Coincidimos con la mayoría de autores que los pacientes pediátricos con LES presentan mayor riesgo a padecer osteopenia tanto por la enfermedad como por el tratamiento. Esto se explica ya que la corticoterapia es aún la base de tratamiento para esta enfermedad y esta se emplea frecuentemente en altas dosis y por periodos prolongados. Es

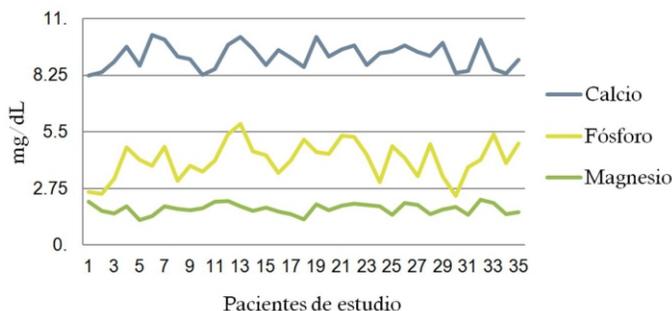


Figura 5. Valores de electrolitos séricos involucrados en el metabolismo óseo en pacientes de estudio.

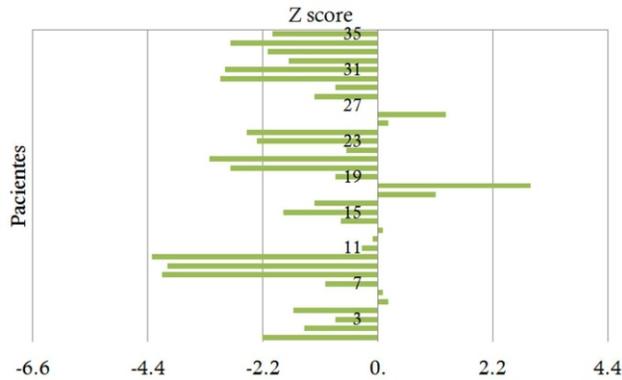


Figura 6. Valores de densitometría ósea por DEXA de L-1 a L-4.

importante señalar también que en esta patología el paciente se ve en la necesidad de evitar la exposición al sol lo que contribuye también a una disminución de la mineralización ósea.¹⁰⁻¹¹

Cabe mencionar que dentro de casi todas las líneas de tratamiento para las enfermedades crónicas mencionadas en este estudio, se encuentran los corticoides. Los cuales producen diversos efectos sobre el metabolismo del calcio y del hueso. Actúan sobre los osteoclastos y producen una reducción en la formación del hueso; también inhiben la osteoprotegerina que conduce al aumento de la resorción ósea al estimular la osteoclastogénesis; disminuyen la absorción intestinal de calcio y producen un incremento en la excreción renal tubular de este mismo. Además, los corticoides pueden provocar un retraso del crecimiento que lleva al retardo puberal. Estos fármacos afectan principalmente el hueso trabecular provocando una disminución en la densidad mineral ósea y por consiguiente se presenten las fracturas espontáneas o por compresión.¹²⁻¹³

Aunque en este estudio no se mostró una significancia estadística en relación a los corticoides comparados con otros medicamentos respecto a la predisposición de presentar osteopenia; principalmente porque la mayoría de los pacientes son tratados con diferentes tipos de medicamentos en conjunto por lo que resulta difícil saber el impacto real que tienen cada uno de los medicamentos administrados como monoterapia en la constitución del hueso.

Respecto al tratamiento de la osteopenia y osteoporosis secundaria a otras enfermedades y/o fármacos debe abordarse dependiendo de la causa asociada.¹⁴ Los estudios relacionados con farmacoterapia para osteoporosis en edad pediátrica son relativamente nuevos. En los casos leves, la suplementación de calcio y vitamina D podría ser suficiente,

pero para casos más severos se requieren tratamientos más potentes. Entre los métodos más nuevos de intervención farmacológica para osteoporosis juvenil se encuentran el empleo de hormona de crecimiento, calcitonina y bifosfonatos.¹⁵

La mayoría de nuestros pacientes son candidatos para la terapia sustitutiva con calcio y vitamina D, aunque existen casos específicos donde convendría usar bifosfonatos. Nuestra muestra supone el 14% del total de pacientes registrados en ambos servicios pediátricos. Nos parece ésta una cifra reducida consecuente con la no inclusión de casos con pacientes con mal apego al tratamiento, pacientes con citas de control de intervalo largo, expedientes incompletos o extraviados, y también por la ausencia de número de registro del paciente.

Las debilidades de nuestro estudio es que es un diseño transversal, por lo que la prevalencia podría subestimar la verdadera incidencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas inflamatorias. Además, en el estudio de trastornos del mineral óseo la medición de los niveles séricos de vitamina D, FGF23 y otros factores es prometedor, mismo que no realizamos.

Conclusión

Podemos concluir que el problema de osteopenia y osteoporosis en la población infantil es importante en ámbitos generales de salud y desarrollo infantil. En la actualidad se tienen pocos estudios de salud ósea en población pediátrica, no tomándose en cuenta el daño que se puede estar generando tanto por la administración de medicamentos de forma persistente como por los diferentes procesos inflamatorios como parte de las patologías de base en esta población pediátrica. Es importante que se inicie el abordaje de la salud ósea en la población infantil de nuestro país ya que con esto se podrán disminuir costos de atención y complicaciones que impactan de forma directa en el presupuesto de salud así como la disminución del ingreso *per capita* que pudiera generarse al verse afectada la población que será económicamente activa y que se puede afectar de forma permanente con altos costos de tratamiento.

Debemos de dar una intervención temprana con administración de calcio así como calcidiol que son económicos y que impactan de forma directa en la evolución de osteopenia a osteoporosis. Por lo que es de suma importancia que se tome conciencia respecto a la salud ósea en niños y se generen las medidas adecuadas de prevención y tratamiento.

Referencias bibliográficas

- Bishop N, Brailon P, Burnham et al. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:29-42.
- Bustabad. Osteoporosis infantil. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1: 197-201.
- Official positions of the International Society for Clinical Densitometry: updated [consultado 17/01/2016]. Disponible en: <http://WWW.iscd.org/visitors/positions/official.cfmwww.iscd.org/visitors/positions/official.cfm>
- Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*. 2007;41:486-95.
- Sosa, Díaz. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2 (Supl 5):S3-S7.
- Moral, González. Osteoporosis juvenil. 1ra edición, Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral, 2004, cap. 49: 273-279.
- Kwan Tat S, Padrires M, Theoleyre S et al. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:49-60.
- Paganelli M, Albanese C, Borrelli O et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:416-23.
- Baroncelli G, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Pediatr Drugs*. 2005;7:295-323.
- Falcini F, Bindi G, Simonini G et al. Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases. A one year followup study. *J Rheumatol*. 2003;30:179-84.
- Espada, Malagon, Rosé. Osteoporosis en la infancia. 1ra edición, Manual Práctico de Reumatología Pediátrica, 2006, cap.8: 393-398.
- Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics* 2007;119(Suppl 2):S166-74.
- Huber AM, Gaboury J, Cabral DA et al. Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res*. 2010;62:516-26.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- K. Bachrach, M. Ward, Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. February 2009, 94(2):400-409.

Frecuencia de rigidez arterial en pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Espadas-Villaseñor Mayra, Pérez-González Alberto, Macías-Chumacera Agustín, Cerpa-Cruz Sergio, Jiménez-Cázarez Mayra Berenice, Bazzini-Carranza David Eduardo, Polanco-Cruz Julissa, Arroyo-Prado Indira, Gómez-López Claudia Elizabeth, González-Díaz Verónica, Martínez-Bonilla Gloria, Esturau-Sotale Ramón, Cardona-Muñoz Ernesto Germán, Cardona-Muller David, Alanis-Sánchez Adrián Gutiérrez-Ureña Sergio y De la Cruz-Rodríguez Karla Irene.

Autor para correspondencia

De la Cruz-Rodríguez Karla Irene. Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX.

Teléfono: (993) 2782030

Contacto al correo electrónico: kakuro85@hotmail.com

Palabras clave: Esclerosis sistémica, índice de aumentación central, índice de aumentación periférica, presión sistólica central, rigidez arterial, velocidad de onda de pulso.

Keywords: Arterial rigidity, central augmentation index, central systolic pressure, peripheral augmentation index, pulse wave velocity, systemic sclerosis.



Frecuencia de rigidez arterial en pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Espadas-Villaseñor M^a, Pérez-González A^a, Macías-Chumacera A^b, Cerpa-Cruz S^c, Jiménez-Cázarez MB^b, Bazzini-Carranza DE^a, Polanco-Cruz J^b, Arroyo-Prado I^c, Gómez-López CE^c, González-Díaz V^c, Martínez-Bonilla G^c, Esturau-Sotale R^a, Cardona-Muñoz EG^b, Cardona-Muller D^a, Alanis-Sánchez A^a, Gutiérrez-Ureña S^c, De la Cruz-Rodríguez KI^c

Resumen

Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo de etiología aún desconocida. Dos mecanismos son fundamentales en la enfermedad: la microvasculopatía y la fibrosis. La rigidez arterial ha demostrado ser un factor independiente de riesgo cardiovascular en estos pacientes y se puede evaluar mediante métodos no invasivos; como el índice de aumentación central, periférica, velocidad de onda de pulso y presión sistólica central.

Material y Métodos

Es un estudio transversal, de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica, >18 años, que acudieron a la consulta externa de reumatología del Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde” en el periodo de junio 2015 a noviembre 2015. El objetivo de nuestro estudio fue valorar la rigidez arterial mediante métodos no invasivos.

Resultados

Un total de 20 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica, 100% del sexo femenino. La velocidad de onda de pulso fue medida en 16 pacientes, encontrando una velocidad promedio de 7.5 m/seg. Dos pacientes tuvieron velocidad de onda de pulso >10 m/seg. Encontramos que la presión sistólica central promedio en nuestros pacientes fue mayor en todos los grupos de edades excepto en el de 50-59 años. El 50% de nuestros pacientes con esclerosis sistémica tienen valores por arriba del rango lo cual representa datos de rigidez arterial.

Conclusión

El 50% de nuestra población estudiada tiene mínimo un parámetro que indica incremento en la rigidez arterial esperada para su edad. El índice de aumentación central se correlacionó positivamente con el tiempo de evolución de diagnóstico de la esclerosis sistémica, correlación que no había sido previamente descrita.

Palabras clave: Esclerosis sistémica, índice de aumentación central, índice de aumentación periférica, presión sistólica central, rigidez arterial, velocidad de onda de pulso.

a. Servicio de Cardiología. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, MX.

b. Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, MX.

c. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

De la Cruz-Rodríguez Karla Irene. Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX. Teléfono: (993) 2782030. Contacto al correo electrónico: kakuro85@hotmail.com

Arterial rigidity frequency in patients with Systemic Sclerosis at Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Abstract

Introduction.

Systemic sclerosis is a connective tissue disease of unknown etiology. There are two main mechanisms: microvasculopathy and fibrosis. Arterial rigidity is an important cardiovascular risk factor in this type of patients. Evaluation is done using non-invasive methods such as peripheral and central augmentation index, pulse wave velocity and central systolic pressure.

Material and Methods.

This is a transversal study including outpatients diagnosed with systemic sclerosis, >18 years old attending the rheumatology unit at Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" from June 2015 to November 2015. The main objective was to evaluate arterial rigidity using non-invasive methods.

Results.

There was a total amount of 20 patients with systemic sclerosis, 100% of them women. The pulse wave velocity was measured in 16 patients with an average speed of 7.5 m/sec. Two patients had pulse wave velocity >10 m/sec. We found that average central systolic pressure in our patients was greater in every age group except in those from 50 to 59 years old. 50% of our patients with systemic sclerosis have values above the normal range, which can be interpreted as arterial rigidity.

Conclusion.

50% of the population studied has at least one value indicating an increase in arterial rigidity according to age. The central augmentation index is positively associated to the time since systemic sclerosis diagnosis, which had not been previously described.

Key Words: Arterial rigidity, central augmentation index, central systolic pressure, peripheral augmentation index, pulse wave velocity, systemic sclerosis.

Introducción

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad del tejido conectivo, crónica progresiva, de etiología aún desconocida, con influencia ambiental y múltiples factores genéticos que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad y manifestaciones clínicas.¹ Es una enfermedad poco frecuente, cuya incidencia varía según las series informadas desde 0.6 a 19% por millón/año en la población general.² Dos mecanismos son fundamentales en su fisiopatología, la microvasculopatía y la fibrosis intersticial y vascular en piel y órganos internos. Las anomalías estructurales en arterias terminales, así como en arterias periféricas, como incremento de rigidez y alteraciones en la distensibilidad, han sido reportadas.³ La rigidez arterial resulta de procesos degenerativos secundarios a la edad y factores de riesgo cardiovasculares que afecta principalmente la matriz extracelular de las arterias elásticas, así como cambios en las proteínas de la matriz extracelular y en las propiedades mecánicas de las paredes de los vasos.⁴

Se ha propuesto la medición de la afección temprana en la vasculatura,⁵ así como la rigidez arterial de las extremidades superiores para predicción de pronóstico en SSc.⁶ Existen diferentes métodos no invasivos para evaluar la disfunción vascular; como la velocidad de onda de pulso y el índice de aumentación. La rigidez arterial ha demostrado ser un factor independiente de riesgo cardiovascular, por lo que está

surgiendo como un método de estratificación de riesgo cardiovascular y estimación de la edad biológica.

En nuestra población no existen datos en relación al daño vascular en los pacientes con SSc, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue valorar la rigidez arterial en pacientes con esclerodermia del servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" mediante métodos no invasivos.

Material y métodos

El objetivo principal del estudio fue valorar la rigidez arterial en pacientes con SSc mediante la velocidad de onda de pulso, índice de aumentación central, índice de aumentación periférica y presión sistólica central.

Se diseñó un estudio transversal, donde se incluyeron a los pacientes que cumplieran con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2013⁷ para esclerosis sistémica y que acudieron a la consulta externa de reumatología del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde" en el periodo de junio 2015 a noviembre 2015.

Se realizó un muestreo no aleatorio de casos consecutivos con diagnóstico de SSc. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de SSc, mayores de 18 años. A todos los pacientes se les realizó toma de presión arterial y análisis de la onda de pulso con un equipo HEM 9000 AI (Omron Healthcare Co. Ltd), se interrogó el consumo de

Cuadro 1. Criterios de clasificación de esclerosis sistémica del Colegio Americano de Reumatología y de la Liga Europea contra el Reumatismo

Ítem	Sub-ítem(s)	Puntuación
Engrosamiento dérmico de los dedos de ambas manos con extensión proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (<i>criterio suficiente</i>)	--	9
Engrosamiento dérmico de los dedos (<i>sólo cuenta la puntuación más alta</i>)	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones en la punta de los dedos (<i>sólo cuenta la puntuación más alta</i>)	Úlceras digitales	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasia	--	2
Capilares del lecho ungueal anormales	--	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (<i>la puntuación máxima es 2</i>)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	--	3
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia (anticentrómero, anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70), anti-RNA polimerasa III) (<i>la puntuación máxima es 3</i>)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70)	
	Anti-RNA polimerasa III	

Estos criterios son aplicables a cualquier paciente considerado en la inclusión a estudios, no son aplicables a pacientes con engrosamiento dérmico que respeta a los dedos o a pacientes quienes tienen enfermedad similar a esclerodermia. La puntuación total se determina sumando el puntaje máximo en cada categoría. Los pacientes con un puntaje igual o mayor a 9 se clasifican como esclerosis sistémica definitiva. *van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747-55.

caféina dos horas previas del estudio. Se calculó el índice de aumentación de la diferencia entre el segundo y primer pico de onda sistólica (la presión de aumentación), expresado como porcentaje de la presión de pulso y estandarizado a 75 latidos/minuto. Se realizó el análisis de la onda de pulso con la *PulsePen*, la cual sirve para detectar de una forma no invasiva la presión de onda de pulso mediante tonometría por aplanamiento. La presión registrada por los detectores es exactamente la misma que la presión en el centro de la arteria. La pluma está conectada a una unidad de electrocardiograma, el cual detecta el trazo electrocardiográfico. Tanto la presión como el trazo electrocardiográfico son transmitidos a la computadora en donde son procesados.

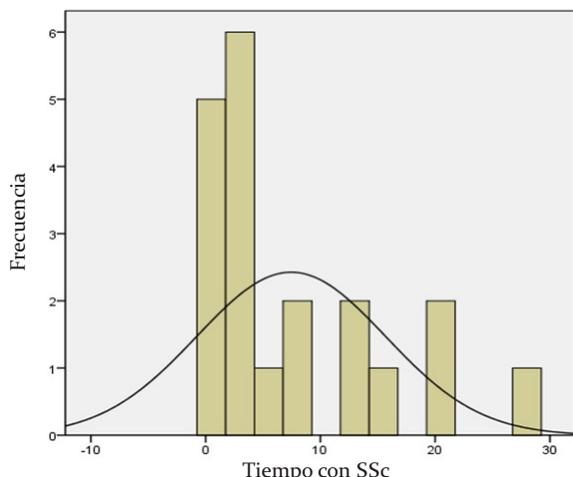


Figura 1. Tiempo en años con diagnóstico de SSc.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con promedios y desviación estándar, tablas de frecuencias y correlación no paramétrica con la prueba Rho de Spearman. Se capturaron los datos en hoja de cálculo de Excel y para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v 20.

Resultados

Se incluyeron un total de veinte pacientes con diagnóstico de SSc, todos del sexo femenino. La edad promedio fue de 49 ± (rango 21 a 79 años). El tiempo de evolución con el diagnóstico de SSc fue de 7.45 años en promedio (Figura 1). De los veinte pacientes con SSc, cuatro pacientes tenían el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, que equivale al 20% de la población estudiada.

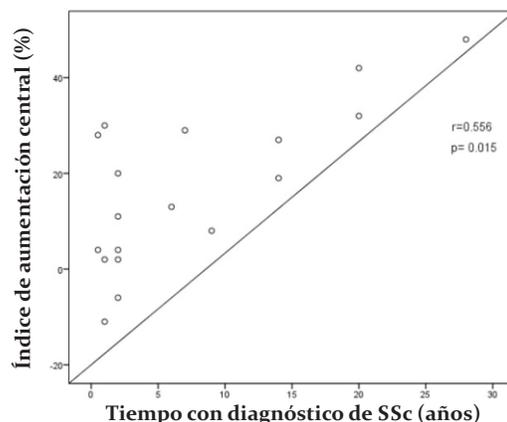


Figura 2. Correlación de índice de aumentación central y tiempo con diagnóstico de SSc.

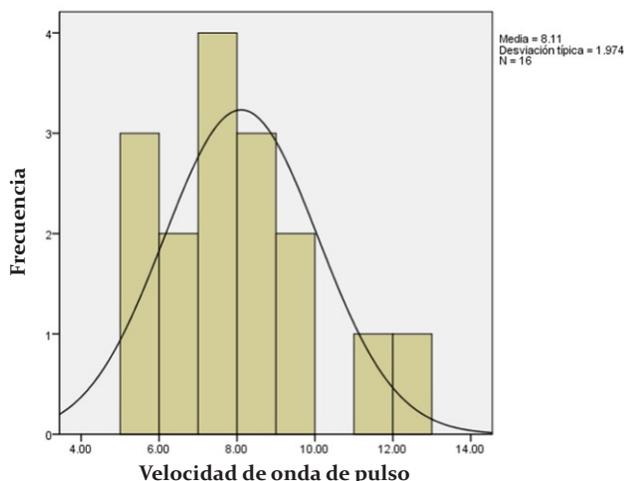


Figura 3. Velocidad de onda de pulso.

En el análisis estadístico se encontró correlación entre la edad y el índice de aumentación periférico (Rho=0.476 y p=0.034) y con el índice de aumentación central (Rho=0.503 y p=0.033). El tiempo de evolución con diagnóstico de SSc se correlaciona con el índice de aumentación central (Rho=0.556 y p=0.016) (Figura 2) sin encontrar correlación con ningún otra variable. La hipertensión arterial se correlaciona con la edad (Rho=0.619 y p=0.004), con la velocidad de onda de pulso (Rho=0.596 y p=0.015), y con el índice de aumentación central (Rho=0.516, p=0.28). La velocidad de onda de pulso fue medida en 16 pacientes, encontrando una velocidad promedio de 7.5 m/seg (de 5.8 m/seg a 12.6 m/seg) (Figura 3.). Dos pacientes tuvieron velocidad de onda de pulso >10 m/seg (11.10 m/seg y 12.6 m/seg), lo cual es considerado como indicador de incremento de rigidez arterial y factor de riesgo cardiovascular en base a las Guías Europeas de Hipertensión Arterial Sistémica.⁸

El índice de aumentación periférico promedio fue de 89% (58% a 102%). El cual se correlacionó con la edad (Rho=0.476 y p=0.034) y con la presión de pulso central (Rho=0.666 y p=0.002). La presión sistólica central promedio fue 121 mmHg (87 mmHg - 155 mmHg). El índice de aumentación central se realizó en 18 pacientes encontrando un promedio de 16.78% (-11% a 48%). El cual se correlacionó con la edad (Rho=0.503 y p=0.33), con el

tiempo del diagnóstico de SSc (Rho=0.559 y p=0.016) y con hipertensión arterial (Rho=0.516 y p=0.028).

La presión de pulso central se le realizó a 19 pacientes con un promedio de 53.37 mmHg (34 mmHg - 53.37 mmHg). La presión de pulso central se correlacionó con el índice de aumentación periférico (Rho=0.666 y p=0.002).

Comparando los parámetros de pacientes sanos de acuerdo a edad por décadas con los pacientes con diagnóstico de SSc encontramos que nuestros pacientes con SSc la PSC promedio fue mayor en todos los grupos de edades excepto en el del 50-59 años. El promedio de la presión de pulso central fue mayor en todos los grupos de edades con SSc. El promedio del índice de aumentación central fue menor en los pacientes con SSc (Tabla 1).

Tomando en cuenta los valores estandarizados de la presión de pulso central para pacientes coreanos sanos de acuerdo a la edad el 50% de los pacientes con SSc tienen valores por arriba del rango lo cual representa datos de rigidez arterial.

Discusión y conclusión

En nuestro estudio el 50% de la población incluida cuenta al menos con un parámetro que indica incremento en la rigidez arterial, con relación a la esperada para su edad, lo cual significa que tienen un importante riesgo de muerte por causa cardiovascular. Los promedios de la presión de pulso central de acuerdo a grupo de edad por décadas se encontraron mayores en los pacientes con SSc que en los pacientes sanos, con una diferencia >10 mmHg, esto no había sido antes descrito en los pacientes con esclerodermia, lo que se puede considerar como daño al sistema vascular causado por la SSc.

La edad de los pacientes se correlaciona con incremento en el índice de aumentación tanto central como periférico, hallazgo congruente con lo descrito en el estudio de Wilmer W et al.⁹ También el índice de aumentación central se correlacionó positivamente con el tiempo de evolución de diagnóstico de la SSc, correlación que no había sido previamente descrita. Siendo este un hallazgo relevante debido a que las manifestaciones clínicas iniciales de SSc son diversas y con diferente grado de afección en cada paciente, al momento del diagnóstico el paciente ya ha transcurrido un tiempo considerable desde el inicio de los síntomas, el índice de aumentación podría ser una herramienta útil para saber el tiempo de evolución de la enfermedad y daño vascular. La

Tabla 1. Distribución de parámetros de acuerdo a edad por décadas en pacientes con SSc

	<39 a	40-49 a	50-59 a	>60 a
IA periférico (%)	79.4 ±13.4	81.7 ±19.7	83.6 ±8.4	96 ±4.4
Presión sistólica central (mmHg)	112.2 ±18.6	126.5 ±23.6	113.3.8 ±21.1	131.6 ±12.7
Presión de pulso central (mmHg)	47.8 ±12.2	55.2 ±17.2	51.1 ±16.7	61.7 ±12.3
IA central (%)	10.6 ±18.1	13.3 ±16.1	16.6 ±22.1	25.2 ±5.2

índice de aumentación (IA), años (a).

Tabla 2. Distribución de parámetros de acuerdo a edad por décadas en pacientes coreanos

	<39 a	40-49 a	50-59 a	>60 a
IA periférico (%)	81.2 ±12.9	89.2 ±15.7	91.7 ±10.8	94.9 ±12.1
Presión sistólica central (mmHg)	107.0 ±12.5	109.3 ±12.6	117.7 ±13.8	118.8 ±17.9
Presión de pulso central (mmHg)	37.0 ±8.6	37.2 ±8.1	40.9 ±9.0	44.9 ±12.8
IA central (%)	23.4 ±8.4	28.9 ±10.3	29.7 ±9.1	34.1 ±9.9

índice de aumentación (IA), años (a).

hipertensión arterial se asoció con el índice de aumentación central y la velocidad de onda de pulso lo cual ya había sido descrito en el estudio de Wu et al.¹⁰ Las debilidades de nuestro estudio es que no existen valores estandarizados de rigidez arterial en mexicanos, cuatro pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial, lo cual es un factor interviniente para el

Frecuencia de rigidez arterial en pacientes con esclerosis sistémica del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

desarrollo de rigidez arterial y el número de pacientes incluido es pequeño. Estudios subsecuentes en población mexicana tanto sana como con SSc son necesarios.

Conflicto de interés.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Etiology and Pathogenesis of Scleroderma. John Varga. KELLEY'S Textbook of Rheumatology. 9a. Edition. Elsevier.
2. Olga Lidia Vera. Esclerosis Sistémica. *Medicina Interna México*. 2006. 22; 231-45.
3. I. Moyssakis et al. Aortic Stiffness in systemic sclerosis is increased independently of the extent of skin involvement. *Rheumatology* 2005; 44:251-254.
4. E. Messas et al. Arterial Wall elasticity: State of the art and future prospects. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013; 94, 561-569.
5. C. Palombo, M. Kozakova. Arterial Stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascular Pharmacology*. 2015. 7.
6. Joël Constans et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study. *Journal of Hypertension* 2007; 25:1900-1906.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1747-55.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Pressure*. 2014;23(1):3-16.
9. Wilmer W. et al. Augmentation Index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:543-551.
10. Wu CF, Liu PY, Wu TJ, et al. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J Cardiol*. 2015 Nov 26;7(11):742-53.

Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)

Torres-Ruíz José Jiram, Martín-Nares Eduardo y López-Íñiguez Alvaro.

Autor para correspondencia

José Jiram Torres Ruíz. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico: jiram_torres@hotmail.com

Palabras clave: Síndrome Autoinmune/inflamatorio Inducido por Adyuvantes, ASIA, adyuvante, vacunación, siliconosis.

Keywords: Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA, adjuvant, vaccination, siliconosis.



Síndrome autoinmune/autoinflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA)

Torres-Ruiz JJ^a, Martín-Nares E^b, López-Íñiguez A^b.

Resumen

En 2011 Shoenfeld y Agmon-Levin acuñaron el término “Síndrome Autoinmune/autoinflamatorio Inducido por Adyuvantes (ASIA por sus siglas en inglés) para describir un conjunto de condiciones que son el resultado de una respuesta inmune a los adyuvantes. Dichas condiciones aparecen con un tiempo de latencia variable y ocurren como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Cinco condiciones se han englobado en dicho término: siliconosis, síndrome de la Guerra del Golfo, miofascitis macrofágica, síndrome del edificio enfermo y fenómenos post-vacunación. Además, diferentes biomateriales y metales se consideran actualmente factores desencadenantes de ASIA. En esta revisión se describen las diferentes condiciones englobadas en el término ASIA y los mecanismos fisiopatogénicos que ocasionan la autoinmunidad inducida por adyuvantes.

Palabras clave: *Síndrome Autoinmune/inflamatorio Inducido por Adyuvantes, ASIA, adyuvante, vacunación, siliconosis.*

Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA)

Abstract

In 2011, Shoenfeld and Agmon-Levin coined the termed “Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants” (ASIA) to describe the spectrum of immune-mediated conditions triggered by adjuvants. Such conditions appear with a variable latency period and occur as a result of the interplay of genetic and environmental factors. Five conditions have been included under the term ASIA: siliconosis, Gulf War syndrome, macrophage myofasciitis, sick building syndrome and post-vaccination phenomena. In addition, different biomaterials and metals are now considered as triggering factors of ASIA. The following review will describe the different conditions included in ASIA and the suspected mechanism of adjuvant-induced autoimmunity.

Key words: *Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA, adjuvant, vaccination, siliconosis.*

a. Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

b. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, México.

Autor para correspondencia

José Jiram Torres Ruiz. Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico: jiram_torres@hotmail.com

Introducción

La palabra adyuvante proviene del latín *adjuvare* que significa ayudar¹ y es una sustancia capaz de aumentar la inmunogenicidad de un antígeno sin despertar una respuesta inmune *per se*.² Los adyuvantes se utilizan frecuentemente para aumentar la inmunogenicidad de antígenos altamente purificados, reducir la cantidad de antígeno y el número de inmunizaciones necesarias para brindar protección y promover subtipos de respuesta inmune no efectivamente generada por antígenos sin adyuvantes.¹

Algunos adyuvantes contienen componentes microbianos y estimulan la respuesta inmune innata simulando una infección natural (adyuvante completo de Freund, lipopolisacárido, monofosforil-lípido A^{1,3}) mientras que otros se encuentran basados en aceites (adyuvante incompleto de Freund,⁴ pristano,⁵ escualeno⁶); sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las vacunas contienen adyuvantes basados en aluminio.⁷ A pesar de que el efecto adyuvante del aluminio no se encuentra completamente dilucidado, se sabe es capaz de aumentar la presentación de antígenos y la liberación de citocinas pro inflamatorias como IL-1 β a través del inflamasoma NALP3, además de inducir la quimiotaxis de eosinófilos y neutrófilos y la activación del complemento.⁸

Independientemente de los beneficios de los adyuvantes utilizados en vacunas, no se encuentran exentos de efectos adversos, los cuales pueden ser clasificados como locales (dolor, inflamación local, necrosis del sitio de inyección, linfadenopatía, granulomas, úlceras y absceso estéril) y sistémicos (náusea, fiebre, artritis, uveítis, eosinofilia, alergia, anafilaxia e inmunotoxicidad;⁹ ésta última consiste en la liberación de citocinas e inducción de enfermedades autoinmunes mediante mimetismo molecular, activación de linfocitos espectadores y estimulación inmune no específica).^{2,3,9-11}

Por otra parte, existen otras sustancias con efecto adyuvante como el silicón.¹² El silicón se ha usado en muchos aparatos incluyendo prótesis articulares, mamarias, laríngeas,¹³ de pene y testículos, bombas y catéteres de infusión implantables, expansores de tejidos, marcapasos y desfibriladores,¹⁴ válvulas cardíacas artificiales, válvulas ventrículo-peritoneales, lentes intraoculares¹⁵ además de, en la realización de procedimientos cosméticos con una tasa de eventos adversos de 2-5%.¹⁷

Los efectos adversos de los adyuvantes en humanos se relacionan en ocasiones con manifestaciones autoinmunes o autoinflamatorias, por lo que en 2011, Shoenfeld y Agmon-Levin describieron el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA por sus siglas en inglés) como un conjunto de condiciones que son el resultado de una respuesta inmune hiperactiva a los adyuvantes.¹² Dichas manifestaciones aparecen con un tiempo de latencia variable (tres semanas-años)¹⁸ y ocurren como resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales.¹⁶ Las condiciones consideradas parte del espectro de ASIA se muestran en el Cuadro 1.

Epidemiología

La descripción de los datos epidemiológicos del ASIA se

Cuadro 1. Condiciones consideradas parte de ASIA

- Siliconosis.
- Síndrome de la Guerra del Golfo.
- Miofascitis macrofágica.
- Síndrome del edificio enfermo.
- Fenómenos post-vacunación.

encuentra limitada por la rareza de las manifestaciones y la reciente descripción de la enfermedad. Una reacción autoinmune a vacunas debe ser consistente, fuerte, específica y tener relación temporal.¹⁹ Las reacciones post-vacunales que implican el desarrollo de una enfermedad autoinmune son raras y están limitadas a reportes y series de casos.^{2,19,24} En un estudio retrospectivo mexicano de 120 pacientes, se observó que 43 presentaron un evento adverso posterior al uso de vacunas que contienen adyuvantes, especialmente aluminio. Se documentó historia familiar de autoinmunidad, alergia o enfermedades neurológicas en 28% mientras que hubo historia personal de enfermedades alérgicas o neurológicas en 30%, lo cual enfatiza la predisposición genética como factor de riesgo. Las manifestaciones más frecuentes fueron constitucionales (70%), musculoesqueléticas (60%), neurológicas (49%), gastrointestinales (35%), mucocutáneas (33%). Todos los pacientes cumplieron al menos 2 criterios mayores y un menor para el diagnóstico de ASIA. Los hallazgos típicos de ASIA en este estudio fueron fiebre (68%), alteraciones neurológicas (48%), artralgia y/o artritis (47%), mialgia, miositis o debilidad muscular (30%), xerostomía (9.3%).²⁵

En México, el uso de aceites minerales de manera ilegal para fines cosméticos se ha asociado a manifestaciones autoinmunes. De hecho en un estudio, 20 pacientes de 50, cumplieron los criterios de clasificación de una enfermedad autoinmune como lupus eritematoso generalizado (LEG), artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica, síndromes de sobreposición, anemia hemolítica, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune y colitis ulcerativa.²⁶

La vigilancia de dichas manifestaciones posterior al uso de adyuvantes en humanos es fundamental para que sean reconocidas dentro del espectro de ASIA.

Mecanismos fisiopatogénicos

El hecho de que los adyuvantes simulen una infección natural con el objeto de producir inmunidad protectora, implica la activación del sistema inmune innato. Algunos adyuvantes y componentes de vacunas pueden fungir como patrones moleculares asociados a patógeno, con la consecuente activación de receptores de reconocimiento de patrón y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ e IFN- α ,^{27,29} ésta última induce la maduración de monocitos en células dendríticas, aumenta las moléculas co-estimuladoras y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad y, junto con IL-6, favorece la secreción de anticuerpos.^{30,31} En este ambiente proinflamatorio, el daño tisular local promueve modificaciones en la estructura terciaria de las proteínas, lo que puede provocar que sean reconocidas como antígenos y promover una respuesta autoinmune patogénica mediante

diseminación del epítipo.^{15,32} Dicha respuesta puede también ser mediada por linfocitos B y T auto-reactivos espectadores.^{32,34} Otro mecanismo fisiopatológico fundamental del ASIA es el mimetismo molecular, ejemplificado en el modelo de síndrome antifosfolípidos inducido por toxoide tetánico (Figura 1).^{15,35}

En otros casos, el adyuvante per se (por ejemplo Al (OH)₃) puede ser captado por macrófagos, acumularse en el citoplasma en forma de nanocrisales y favorecer la activación de linfocitos T, B, células plasmáticas, inclusive la formación de folículos linfoides, dando origen a la miofascitis macrófaga.³⁶ Dichas células pueden alcanzar la circulación sistémica mediante su migración a órganos linfoides secundarios, lo que puede originar manifestaciones generalizadas de la enfermedad^{15,37} en un sujeto genéticamente predisuesto (portador de HLA DRB1*01).⁸

Después de la colocación de implantes de silicón, se puede observar la formación de una cápsula que puede tener retracción en 50% de los casos como parte de una respuesta inflamatoria crónica. Además, el “sangrado” (salida de silicón a través de la envoltura) provoca inflamación crónica con el desarrollo de una respuesta local conocida como siliconoma que se observa principalmente en portadores de HLA-DQA1*0102, DQ2 y DRW53.³⁸ De hecho, el silicón puede actuar como adyuvante provocando respuesta inflamatoria local y sistémica Th1/Th17.¹⁴ Se ha descrito sarcoidosis después de la colocación de implantes mamarios; no obstante, el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune después de dicho procedimiento es 0.8% (similar a la población general). Aun así, el uso de silicón se ha asociado a síntomas como artralgias, mialgia y manifestaciones neurológicas difusas,¹³ además de la

producción de autoanticuerpos sin que se diagnostique una enfermedad autoinmune definida.¹⁵

Finalmente, otro padecimiento incluido en el espectro de ASIA, el síndrome de la Guerra del Golfo, parece estar relacionado con la exposición a piridostigmina, repelentes de insectos, vacunas, humo de pozos de petróleo, entre otros.¹⁵

Modelos animales

Un modelo animal de ASIA fue descrito en ovejas comerciales por Luján *et al.* después de exponerlas a adyuvantes contenidos en la vacuna contra la enfermedad de la lengua azul. El padecimiento es bifásico, con una etapa aguda que ocurre 2-6 días después de la exposición a adyuvantes ocasionada por el paso de aluminio hacia el sistema nervioso central con la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias y que se caracteriza por manifestaciones neurológicas que inclusive pueden desembocar en convulsiones y postración. Histopatológicamente se correlaciona con pérdida de sustancia blanca y meningoencefalitis. La mayoría de las ovejas se recuperan; sin embargo, algunas pueden desarrollar la fase crónica que es dependiente de los estímulos ambientales (específicamente clima frío). En esta etapa, hay anomalías neurológicas, caquexia, anasarca, coma y muerte acompañada de engrosamiento de nervio periférico por material mixoide y edema, perineuritis y glomerulonefritis membranosa.³⁹ Posteriormente, se indujeron manifestaciones neurológicas consistentes en excitación alternando con depresión y depleción de los depósitos de grasa con ligero incremento del diámetro de nervios periféricos al administrar vacunas que contenían aluminio y tiomersal como adyuvantes.³⁹

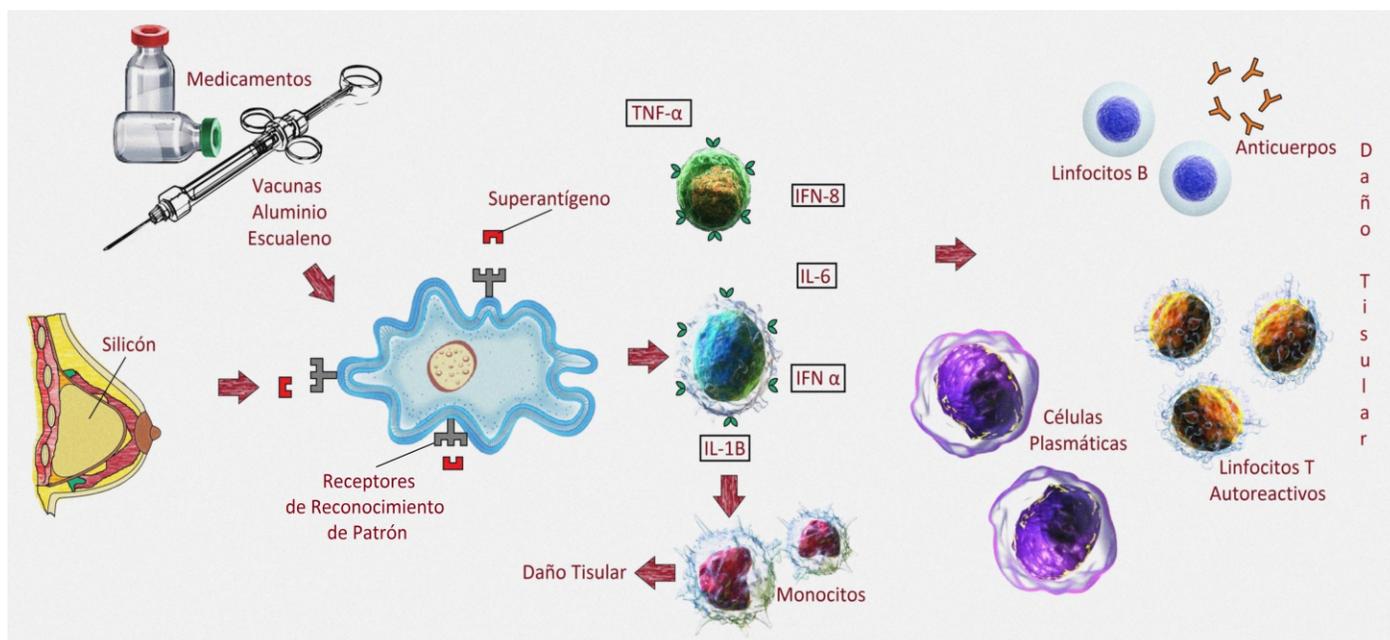


Figura 1. Mecanismos fisiopatogénicos de ASIA. Se presenta en esquema la interacción entre los adyuvantes como silicón, vacunas, aluminio y escualeno, los cuales pueden fungir como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), son reconocidos por receptores del sistema innato como receptores tipo Toll (TLR) y receptores tipo NOD (NLR). Favorecen la producción de citocinas como Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α , interferón (IFN)- α , interleucina (IL)-6, la quimiotaxis y maduración de monocitos. Se ha demostrado además que la interacción con receptores del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y señales co-estimuladoras, junto con la secreción de IL-6 favorecen la producción de anticuerpos. El daño tisular producto de estos eventos inflamatorios lleva a la modificación de proteínas propias, exposición de epítipos y la subsecuente activación de linfocitos autorreactivos, desencadenando una enfermedad autoinmune.

Diversas enfermedades autoinmunes pueden ser reproducidas con el uso de adyuvantes en modelos animales. Estos pueden clasificarse en espontáneos (cuando el animal desarrolla la enfermedad por una predisposición genética) o inducidos (cuando se desarrolla el padecimiento posterior a la exposición a determinados antígenos, adyuvantes o agentes experimentales.³

A continuación describimos los principales modelos animales de enfermedades autoinmunes inducidas por adyuvantes.

a. Artritis reumatoide (AR).

Las características de la artritis inducida por adyuvantes son¹¹:

1. Es una enfermedad erosiva, estéril, crónica, específica de articulaciones, con algunas manifestaciones sistémicas.
2. La enfermedad se desarrolla en individuos predispuestos y su cronicidad y gravedad dependen de ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad.
3. Todos los modelos son dependientes de células T⁴⁰⁻⁴².

Algunos ejemplos de artritis inducida por adyuvantes son:

1. *Artritis inducida por pristano*. Fue descrita en 1974⁴ y es similar a AR por su carácter crónico, deformante, erosivo, simétrico con involucramiento de articulaciones periféricas, la presencia de factor reumatoide y destrucción ósea y cartilaginosa mediada por células T CD4+ a través de la liberación de IFN- γ y TNF- α . Habitualmente hay incremento de IL-6, 14 días después de la inyección de pristano, que corresponde al inicio de la artritis.⁴⁰

2. *Artritis inducida por adyuvante completo de Freund*. Fue descrita en 1956 por Carl Pearson⁴ y se caracteriza por ser grave y aguda. Los ratones predispuestos genéticamente e inmunizados muestran sinovitis, hiperplasia subsinovial, erosión cartilaginosa y destrucción ósea con títulos elevados de anticuerpos contra colágena tipo I y II, DNA, *Mycobacterium tuberculosis* y mayores cantidades de inmunoglobulinas.⁴³

3. *Artritis inducida por adyuvante incompleto de Freund*. Los aceites minerales pueden promover poliartrosis erosiva cuando se administran intradérmicamente a ratas predispuestas. Ésta se caracteriza por sinovitis con degradación del cartílago articular y del hueso subcondral⁴⁴ acompañado de sobre-expresión de IFN- γ y TNF- α ⁴⁵ y fue descrita por Sandra Kleinau en 1994⁴. Habitualmente dura 9 días y se caracteriza histológicamente por infiltración sinovial de células mononucleares, y polimorfonucleares con mínimas erosiones del hueso y cartílago.⁴⁶

4. *Artritis inducida por escualeno*. La administración intradérmica de este precursor de colesterol (C₃₀H₅₀) induce artritis simétrica en ratas predispuestas.⁴² Avanza afectando progresivamente la mayoría de las articulaciones y posteriormente cede, dejando mínimos datos de daño macroscópico. Histológicamente se encuentra osteolisis, condrolisis y sinovitis con pannus.⁴⁸ La inflamación limitada a las articulaciones en este modelo es resultado de la permanencia del escualeno en ganglios linfáticos.⁴²

b. Lupus eritematoso generalizado (LEG).

1. *LEG inducido por aluminio y vacuna contra virus de hepatitis B*

(VHB). Ratones NZBWF1 fueron inoculados con PBS o la vacuna contra virus B (Engerix-B) e hidróxido de aluminio por vía intra-muscular. Los que recibieron aluminio mostraron menor hematocrito y menores niveles de leucocitos y eritrocitos, mientras que los que fueron inoculados con la vacuna contra VHB mostraron mayores niveles de anti-DNA de doble cadena, mayor cantidad de proteínas urinarias y glomerulonefritis más grave con detección glomerular del antígeno de superficie de VHB. Los ratones inmunizados con la vacuna mostraron alteraciones de memoria y los que recibieron aluminio, mayor ansiedad, coincidiendo con mayor cantidad de astrocitos, microglia e inflamación cerebral, así como depósito de aluminio en el ventrículo.¹⁰

2. *LEG inducido por pristano*. Desde 1994, Satoh *et al.* describieron que los ratones BALB/c ByJ mice producen anticuerpos anti Su y anti U1/RNP después de 5 meses de la administración de pristano.^{49,50} Este modelo es el único capaz de reproducir la firma de IFN del LEG.⁵¹

La capacidad del pristano para inducir autoinmunidad se relaciona con la neogénesis linfoide, que consiste en la formación de tejido linfoide ectópico que recuerda estrechamente a los órganos linfoides secundarios. Dichos tejidos contienen monocitos Ly6C^{hi} que producen IFN tipo I.⁵ Los ratones deficientes de IFN tipo I no producen anticuerpos IgG anti-cromatina pero aún producen anti-Sm y RNP⁵ que son T dependientes⁵² en este modelo.

Además de IFN tipo I; IL-6, IFN- γ , e IL-12 inducen la producción de auto-anticuerpos en este modelo⁵³ y recientemente se ha demostrado que la presencia de IL-17 junto con IL-6, IFN- γ and IL-12p35 es fundamental para el desarrollo de ciertas manifestaciones de la enfermedad como glomerulonefritis proliferativa.⁵

Además, este modelo de lupus se caracteriza por capilaritis pulmonar hemorrágica mediada por IL-6 y 10⁵⁵ y artritis con hiperplasia sinovial y erosiones marginales progresivas dependiente de TNF- α .⁵⁵ Otras manifestaciones como serositis pueden ocurrir, pero se desconoce si son de origen autoinmune.

c. Síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren puede ser inducido en un individuo predispuesto después de la exposición a materiales exógenos,⁵⁶ por ejemplo adyuvante incompleto de Freund y aluminio. En este modelo la administración de aluminio al 50% en suspensión redujo el volumen salival medio, e indujo múltiples focos inflamatorios peri-vasculares y peri-ductales otros alrededor de los acinos de las glándulas salivales.⁵⁷

d. Tiroiditis autoinmune experimental.

La tiroiditis autoinmune experimental se caracteriza por una respuesta autoinmune celular y humoral después de la administración de tiroglobulina de ratón.⁵⁸ Cuando el antígeno se administra junto con adyuvante completo de Freund o lipopolisacárido se producen ambos tipos de respuesta inmune, mientras que su administración con adyuvante incompleto de Freund sólo promueve la formación de autoanticuerpos.^{59,60}

e. Síndrome antifosfolípidos.

1. *Síndrome antifosfolípidos inducido por toxoide tetánico.* R Bakimer *et al.* mostraron que se podía inducir síndrome antifosfolípidos en ratones mediante la transferencia de un anticuerpo IgM monoclonal generado por hibridoma (H3 mAb) proveniente de un sujeto inmunizado con la vacuna contra tétanos y difteria. Los ratones desarrollaron anticuerpos anticardiolipina, prolongación de TTP y disminución de la fecundidad, así como 100% de reabsorciones fetales. El anticuerpo reconoció al toxoide tetánico y a las cardiolipinas humanas de manera dependiente de β 2GPI.⁶¹

Posteriormente, se encontró que el anticuerpo monoclonal anti- β 2GPI originado de una paciente con múltiples pérdidas fetales reconocía un péptido específico (TLRVYK) con homología en diversas bacterias y el toxoide tetánico. Cuando se purificó dicho anticuerpo y se inmunizaron ratones vírgenes, se obtuvo la patología característica del SAF, concluyendo pérdidas fetales, prolongación de los tiempos de coagulación y trombocitopenia, dando uno de los mejores ejemplos de ASIA con mimetismo molecular.^{35,62} Otros estudios han demostrado que la administración de anticuerpos específicos contra toxoide tetánico promueven un incremento de las reabsorciones fetales y disminución del peso de las crías⁶³ y que dichos efectos son diferentes dependiendo del tipo de cepa de ratón usado y del adyuvante con el que se administre el toxoide tetánico.^{64,69}

f. Granuloma en salmones.

Los adyuvantes utilizados para la inmunización de salmones están basados en aceite o contienen pristano y escualeno y se ha demostrado que promueven anticuerpos anti nucleares, anti cromatina, anti DNA de cadena simple y doble, anti tiroglobulina, anti- β 2GPI, anti ferritina y factor reumatoide como resultado de activación policlonal de células B.⁷⁰ Además, algunos de los hallazgos histopatológicos incluyen inflamación granulomatosa con adherencias en órganos internos, granulomas hepáticos, trombosis de porta, infiltración periarterial por células mononucleares en hígado y glomerulonefritis mediada por complejos inmunes.⁷⁰

Condiciones distintivas de ASIA

Síndrome de la Guerra del Golfo

La guerra del Golfo ocurrió en 1991, fue un conflicto internacional en respuesta a la invasión de Iraq a Kuwait en 1990. Este conflicto se caracterizó por el uso de armas químicas (sarín), exposición a pesticidas, humo de pozos petroleros incendiados, vacunación extensa y uso de medicamentos profilácticos contra dichas armas. Un año posterior a la finalización del conflicto, los soldados que participaron en el conflicto comenzaron a reportar síntomas inespecíficos que repercutían en su calidad de vida y dificultaban su incorporación a la sociedad después de la guerra.^{71,72}

En la valoración médica, no se objetivó patología orgánica específica que explicara esos síntomas, por lo que en el transcurso del tiempo recibió denominaciones como

enfermedad crónica multi-síntomas, condición multi-síntomas, síndrome de fatiga crónica y hasta el acuñado término Síndrome de la Guerra del Golfo (SGG).

A pesar de que su etiología no es conocida, existen varios agentes cuyas asociaciones han sido documentadas en distintos reportes en la literatura, sin determinar la causalidad de uno. Se han postulado: la exposición a las armas químicas utilizadas como el gas sarín, cuya exposición se ha relacionado a mayor incidencia de deterioro cognitivo, ataxia y cáncer cerebral. Exposición a pesticidas, uso de medicamentos profilácticos como el bromuro de piridostigmina, los adyuvantes presentes en vacunas (escualeno) ampliamente extendidas en personal efectivo durante el conflicto, inhalación de humo proveniente de pozos petroleros, partículas inhaladas de polvo de desierto, rocas, cuerpos en descomposición y municiones con uranio.⁷¹⁻⁷⁴

Se ha demostrado una predisposición genética para este síndrome; Steele *et al.* demostraron que en veteranos con el SGG que fueron expuestos al bromuro de piridostigmina había una menor actividad de la enzima butirilcolinesterasa, situación que favoreció los efectos deletéreos de este fármaco.⁷³

Este síndrome comprende un complejo conjunto de síntomas y signos como son: fatiga, cansancio, mialgias, ataxia, deterioro cognitivo, diarrea, dolor abdominal inespecífico, disfunción vesical, sudoraciones, cefalea, fiebre, dermatosis inespecífica, artralgias, depresión, ansiedad y alteraciones en el ciclo vigilia-sueño. La prevalencia promedio reportada en distintas investigaciones de los países que participaron en el conflicto bélico es de 25-32%.

Se han comparado a los veteranos de la guerra del Golfo con otros veteranos demostrando mayor prevalencia en los primeros de depresión (RM de 6.3), estrés post traumático (RM 9.7), fatiga crónica (RM 13.3), hipertensión y obesidad. Los trastornos del sueño documentados en el personal activo de la guerra del Golfo son interrupciones del sueño profundo (despertares), apneas, hipoapneas y limitaciones en el flujo aéreo durante el sueño.^{71-73,75} En estudios de resonancia magnética de cráneo con espectroscopia, se han encontrado disminución en la concentración de colina, creatina y N-acetil aspartato en tallo cerebral y ganglios basales. Sin embargo, estos hallazgos no siempre se traducen en un espectro clínico específico.⁷⁶ No existe tratamiento específico para esta patología.

Síndrome del edificio enfermo

Término introducido en 1970 para nombrar al conjunto de manifestaciones asociadas a la exposición que tiene una persona en su ambiente de trabajo o domicilio. Los síntomas son múltiples y variados causando cefalea, mareos, dermatosis inespecíficas, fatiga, neumonitis, hipereactividad bronquial y rinitis. No se ha determinado una causa específica, sin embargo se han asociado factores de riesgo personales y factores ambientales.⁷⁷⁻⁷⁸

Factores personales: Este síndrome se reporta más comúnmente en mujeres, en trabajadores quienes tienen un ambiente laboral con mayor exigencia y donde el trabajo individual es poco reconocido así como en personas que

padecen trastorno depresivo o de ansiedad, llevando en muchas ocasiones al retraso en el reconocimiento de esta entidad por considerar que se trata de somatización.⁷⁹

Factores ambientales: Muchos agentes ambientales han sido considerados como posibles causales de este síndrome, sin embargo la evidencia científica es contradictoria entre los distintos reportes. La temperatura ha sido postulada debido a que en edificios donde la temperatura es distinta a la del ambiente, la prevalencia de cefalea, irritación nasal, mareos y fatiga es mayor. De igual manera, en ambientes con baja humedad relativa del aire existe mayor irritación ocular y dermatosis, mientras un exceso de humedad propicia el sobrecrecimiento bacteriano llevando a infecciones cutáneas.^{77,80,81}

La ventilación es importante debido a que el acúmulo de partículas por millón de CO₂, por mala ventilación, disfunción del sistema de purificación y hacinamiento se han relacionado a síndrome de fatiga crónica, cefalea y alteraciones conductuales. De igual manera, en edificios que padecen de humedad en la estructura y de infestación por moho, la presencia de compuestos orgánicos volátiles (micotoxinas) y los productos químicos utilizados para su erradicación (compuestos que liberan formaldehído y ozono) son tóxicos e irritantes para los ojos y vías respiratorias superiores.^{81,82}

Miofascitis macrófaga (MM)

Patología descrita inicialmente en Francia en 1993, posterior a una campaña nacional de vacunación en el año 1990 contra la Hepatitis B para adultos. Este síndrome se caracteriza por un cuadro inespecífico de artralgias, mialgias, deterioro cognitivo y fatiga crónica que responden al tratamiento con esteroide y en el que el estudio histopatológico de músculo presenta infiltración perimuscular por macrófagos con inclusiones granulares PAS positivo entremezclado con linfocitos y daño en la fibra muscular.^{36,83,84}

Históricamente, este padecimiento se clasificó como respuesta ante un proceso infeccioso por *Tropheryma whipplei* y/o tuberculosis, sin embargo estas asociaciones se han desestimado con estudios moleculares en pacientes que padecen MM. En 1998, Gherardi documentó la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas osmiofílicas en los macrófagos en pacientes que habían sido vacunados contra virus de Hepatitis B.^{36,83,85} Esta vacuna contenía aluminio como adyuvante, sin embargo, no se ha documentado que se trate de una intoxicación por aluminio *per se*, debido a que en pacientes con MM no se han documentado manifestaciones clásicas de esta intoxicación como anemia, osteopenia u osteomalacia, además de que los niveles de aluminio séricos son normales. Por lo que la reacción inmune-autoinflamatoria a este compuesto es más razonable.^{83,84}

Es un cuadro insidioso e inespecífico que tiene repercusión en la calidad de vida de quienes lo padecen. Las mialgias inicialmente están localizadas en extremidades inferiores y posteriormente se generalizan; mientras las artralgias son inespecíficas, periféricas y no erosivas. La fatiga crónica y el deterioro cognitivo son los síntomas menos reconocidos por los médicos y son atribuidas a otros padecimientos, retrasando el diagnóstico. Pese a tener daño muscular

histológico, solo 42% de ellos tienen electromiografía con daño miofásico y sólo la mitad presenta elevación de enzimas musculares.⁸³⁻⁸⁵

Enfermedad por infiltración de sustancias modelantes: Siliconosis

El uso de infiltración de ciertas sustancias para modificar las características físicas con fines reconstructivos y estéticos, ha llevado en años recientes a la identificación de complicaciones inflamatorias e inmunes desarrolladas por las sustancias aplicadas. Desde 1899 el uso de parafina como prótesis y tratamiento de padecimientos como labio y paladar hendido demostraron la aparición de reacciones granulomatosas y fibrosas en respuesta al contacto con dicha sustancia. Posteriormente, a partir de 1940 con el crecimiento de la medicina estética y el uso extendido del silicón líquido como sustancia modelante, condujo a la aparición de respuestas similares a las reportadas con el uso de parafina, aumentó la incidencia de casos de enfermedades autoinmunes (esclerosis sistémica, AR, LEG) y manifestaciones sistémicas inespecíficas, hasta acuñarse el término: Siliconosis.⁸⁶⁻⁸⁸

Este padecimiento poco reconocido en países en desarrollo ha aumentado su prevalencia debido a que el número de intervenciones estéticas ha ido en aumento. El silicón desarrolla una respuesta inflamatoria en el huésped condicionando la formación de una reacción contra cuerpo extraño y una modulación inmune que concluye en las manifestaciones específicas. El cuadro clínico se caracteriza por artralgias periféricas, no erosivas, mialgias, fatiga crónica, desarrollo de lesiones granulomatosas en el sitio inoculado, formación de "tumoraciones" de silicón con una respuesta inflamatoria en sitios a distancia, modificaciones en la anatomía del paciente y manifestaciones neurológicas que van desde deterioro cognitivo hasta cuadros de focalización y pérdida del estado de conciencia.⁸⁸⁻⁹⁰

La participación del silicón como superantígeno y causal de la respuesta inmune ha sido demostrado en casos donde al retirar el silicón existe una mejoría e incluso resolución del cuadro. Sin embargo, en algunos casos la infiltración del mismo y su diseminación por el organismo no permite que se logre dicho cometido. Se ha demostrado que pacientes que desarrollan este síndrome tienen mayor prevalencia de los alelos del HLA-DQ2 y DRW53 demostrando una predisposición genética.^{87,91,92}

El diagnóstico es complicado y de exclusión. La historia clínica y los antecedentes sirven para la sospecha, no existe un estudio sérico que sea específico para este padecimiento. Por otro lado, la resonancia magnética ha demostrado ser útil para la localización del silicón a distancia, la presencia de granulomas y su distribución en tejido celular subcutáneo y músculos.^{86-88,90}

Fenómenos post-vacunación

La mayoría de los eventos adversos posteriores a la aplicación de vacunas entran dentro del espectro de ASIA.²⁵ Además, varias enfermedades autoinmunes tanto sistémicas como órgano-específicas se han reportado posterior a la administración de vacunas (Tabla 1). Es evidente que las

Tabla 1. Lista de vacunas y las enfermedades autoinmunes asociadas

Vacuna	Enfermedad autoinmune
VHB	Poliarteritis nodosa, liquen plano, penfigoide buloso, vasculitis por IgA, eritema nodoso, ITP, miastenia gravis, EM, uveítis, artritis reactiva, AR, LEG, ADEM, MT, pénfigo, EITC, SFC, enfermedad de Takayasu
Antráx	LEG
DTP/Dtap/TT	Neuritis óptica, mielitis, SGB, LEG, encefalitis por anticuerpos anti-NMDA
Influenza	LEG, SAF, AR, arteritis de células gigantes, vasculitis asociada a ANCA, artritis reactiva, SGB, ADEM
MMR	ITP, ADEM
Rabia	Neuritis óptica, SGB, ADEM
VHA	ITP, vasculitis por IgA
Polio oral	SGB
Gripe porcina	EM
BCG	Artritis reactiva, polimiositis/dermatomiositis
HiB	DM 1
VPH	LEG, vasculitis, vasculitis SNC, falla ovárica primaria, EMDA.
Fiebre amarilla	Enfermedad de Kawasaki

VHB, vacuna contra hepatitis B; DTP/Dtap/TT, Anti *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani* y *Bordetella pertussis*, toxoide tetánico; BCG, *Bacillus* de Calmette y Guérin; HiB, *Haemophilus influenzae* tipo b; VPH, anti-virus de papiloma humano; ITP, trombocitopenia inmune; EM, esclerosis múltiple; AR, artritis reumatoide; LEG, lupus eritematoso generalizado; EMDA, encefalomielitis diseminada aguda; MT, mielitis transversa; EITC, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; SFC, síndrome de fatiga crónica; SGB, síndrome de Guillain-Barré; SNC, sistema nervioso centra; SAF, síndrome antifosfolípido.

vacunas vivas atenuadas son más propensas que las vacunas muertas para provocar activación de la respuesta inmune y el desarrollo de enfermedades autoinmunes.¹⁵

Algunas enfermedades desmielinizantes neurológicas de fisiopatología autoinmune se han descrito posterior a la administración de vacunas. El síndrome de Guillain Barré se ha reportado posterior a la aplicación de vacunas contra influenza, toxoide tetánico, BCG, rabia, viruela, sarampión, rubéola, polio, difteria y virus de hepatitis B (VHB).¹⁵ Se ha reportado que el riesgo relativo del síndrome de Guillain Barré asociado a vacuna de influenza es de 1.70 y 1.80 y que el número de casos de síndrome de Guillain Barré atribuibles a vacunación es aproximadamente 2 por cada millón de dosis, concluyendo que el riesgo es bajo pero significativo.^{93,94}

Otra enfermedad neurológica autoinmune asociada a vacunación es la encefalomielitis diseminada aguda (EMDA)

(Figura 2); Los casos de EMDA post-vacuna conforman el 5-10% de todos los casos, mientras que los post-infecciosos conforman el 66%.⁹⁵ Algunas de las vacunas que se han implicado son: rabia, difteria-tétanos-polio, viruela, sarampión, rubéola, pertussis, encefalitis japonesa B, influenza, VHB y virus del papiloma humano (VPH).¹⁵ El uso extendido de la vacuna trivalente contra la influenza H1N1 posterior a la pandemia de 2009, se acompañó de un aumento del reporte de casos de EMDA, sugiriendo que un componente de dicha vacuna era la responsable de desencadenar la enfermedad.⁹⁶ La incidencia de EMDA post-vacuna se estima en 0.1-0.2 por 100,000.⁹⁵ También se ha reportado la aparición de mielitis transversa y neuritis óptica posterior a varias vacunas.¹⁵

Se ha reportado la aparición de LEG (Figura 2) y síndrome de lupus-like posterior a la aplicación de vacunas, tales como: MMR (Sarampión, paperas, rubeola), VHB, dTP (difteria, tétanos, pertussis), VPH, influenza, BCG y neumococo. La vacunación en paciente con LEG se ha asociado con exacerbación de la enfermedad. La asociación temporal entre LEG y vacunación contra VHB es la única relación que se ha demostrado a la fecha.^{95,97}

Se han reportado 18 casos de vasculitis de grandes vasos posterior a vacunación. Quince casos corresponden a arteritis de células gigantes por vacuna de influenza, y 2 casos de enfermedad de Takayasu y uno de arteritis de las arterias subclavias y renales posterior a vacuna contra VHB. En cuanto a vasculitis de medianos vasos, se han reportado casos de poliarteritis nodosa posterior a la administración de vacunas contra tétanos, VHB y BCG. Algunos casos de vasculitis asociadas a ANCA también se han reportado posterior a vacuna contra tétanos, VHB e influenza. En niños se ha reportado aparición de vasculitis por IgA posterior a vacunas contra influenza A H1N1, VHB, VPH fiebre amarilla, entre otras. Casos de vasculitis leucocitoclástica limitada a piel (Figura 2) se han asociado a vacunación contra influenza, VHA, VHB, varicela, neumococo, entre otras.⁹⁵

La aparición de miopatías inflamatoria idiopáticas

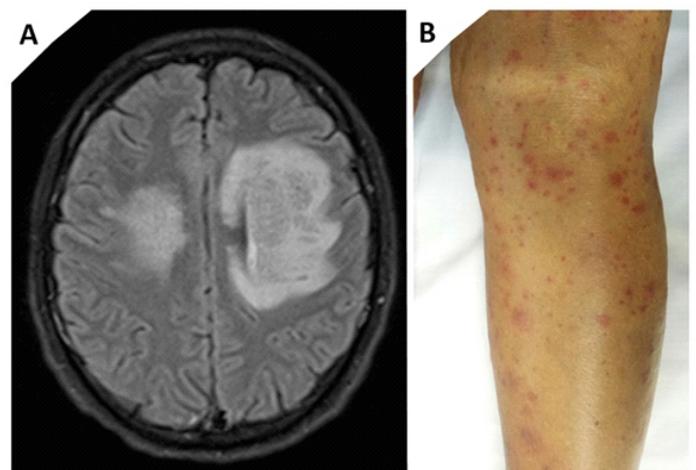


Figura 2. (A) Paciente masculino de 18 años de edad con espondilitis anquilosante que 2 semanas posteriores a vacunación contra VHB desarrolló LEG con manifestaciones neurológicas; la RMN de encéfalo en secuencia FLAIR mostró hallazgos compatibles con EMDA. (B) Paciente femenino de 65 años de edad que presentó vasculitis limitada a piel (vasculitis leucocitoclástica) dos semanas posteriores a vacunación contra influenza (Cortesía de la Dra. Adriana Valle Rodríguez).

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de ASIA propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin.**Criterios mayores:**

- Exposición a un estímulo externo (infección, vacuna, silicón, adyuvante) previo a las manifestaciones clínicas.
- Aparición de manifestaciones clínicas típicas:
 - Mialgias, miositis o debilidad muscular.
 - Artralgias y/o artritis.
 - Fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño.
 - Manifestaciones neurológicas (especialmente asociadas con desmielinización).
 - Alteraciones cognitivas, pérdida de memoria.
 - Pirexia, boca seca.
- La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.
- Biopsia típica de los órganos involucrados.

Criterios menores:

- Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos al adyuvante involucrado.
- Otras manifestaciones clínicas (e.j. síndrome de intestino irritable).
- HLA específicos (e.j. HLA DRB1, HLA DQB1).
- Evolución a alguna enfermedad autoinmune (e.j. esclerosis múltiple, esclerosis sistémica).

Se requiere la presencia de 2 criterios mayores, o uno mayor y 2 menores para diagnóstico de ASIA.

posterior a vacunación se ha documentado con prácticamente cualquier vacuna, por ejemplo: MMR, viruela, polio, difteria, toxoide tetánico, influenza, VHB, BCG.⁹⁸

La enfermedad indiferenciada de tejido conectivo (EITC) es aquella caracterizada por signos, síntomas y hallazgos paraclínicos que sugieren una enfermedad autoinmune pero que no cumplen criterios para ninguna enfermedad definida. Se ha sugerido que la EITC podría caer en el espectro de ASIA debido a la similitud de las manifestaciones y que un gran porcentaje de los pacientes con EITC tienen historia de vacunación reciente.⁹⁵

Otras enfermedades autoinmunes reportadas como eventos post-vacunación incluyen: AR, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Still del adulto, trombocitopenia inmune, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca, polimialgia reumática y dermatosis bulosas. Además de narcolepsia, fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica, cuyas etiologías no están completamente dilucidadas.^{25,62,95,99}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de ASIA son numerosas e inespecíficas e incluyen mialgias, miositis, debilidad muscular, artralgias y/o artritis, fatiga crónica, sueño no reparador o trastornos del sueño, alteraciones cognitivas, pérdida de memoria, pirexia y boca seca, *livedo reticularis*, eritema palmar. Algunas manifestaciones que ocurren localmente en el área de exposición al adyuvante incluyen nódulos inflamatorios, edema cutáneo o angioedema, induración cutánea pseudoabscesos, linfadenopatía, paniculitis, morfea y lesiones sarcoide-like. Otras manifestaciones son resultado de la enfermedad autoinmune/autoinflamatoria que se desarrolló secundaria al ASIA, por ejemplo, crisis convulsivas en EMDA, rash

Cuadro 3. Nuevos criterios diagnósticos para enfermedad por adyuvantes humana o ASIA propuestos por Alijotas-Reig.**Criterios mayores:**

1. Exposición a un estímulo externo: biomateriales^a, vacunas, anilinas u otros materiales orgánico/inorgánicos previo a las manifestaciones clínicas.
2. Tiempo de latencia mínimo de días (1-2 semanas) en lo que respecta a vacunas y un mes cuando el desencadenante implicado no se trata de vacunas, e.j. biomateriales^b.
3. Manifestaciones clínicas.
 - Local/regional*: nódulos inflamatorios; edema cutáneo o angioedema, induración cutánea; pseudoabscesos; linfadenopatía, paniculitis, morfea, lesiones sarcoide-like, o
 - Sistémicas*: nódulos inflamatorios a distancia; artritis; complejo sicca o síndrome de Sjögren^c; miositis^d o debilidad muscular^e; paniculitis extensa; síndromes neurológicos desmielinizantes, o
 - Evolución a enfermedad autoinmune sistémica u órgano-específica.
4. Biopsia del área involucrada o de ganglios linfáticos^f con características de "cuerpo extraño", o hallazgos histopatológicos consistentes con enfermedades autoinmunes/granulomatosas.
5. La eliminación del agente desencadenante provoca mejoría.
6. HLA compatibles (e.j. HLA B8, HLA DRB1, HLA DR3, HLA DQB1, o combinación de haplotipos).

Criterios menores:

1. Historia reciente de factores desencadenantes previo al inicio de las manifestaciones clínicas^g.
2. *Livedo reticularis* de reciente inicio y/o eritema palmar apareciendo al inicio de las manifestaciones clínicas^h.
3. Presencia de cualquier autoanticuerpo y/o hipergamaglobulinemia y/o elevación de ACE y/o elevación de DHL y/o hipocomplementemia.

Se requiere la presencia de 3 criterios mayores, o 2 mayores y 2 menores para diagnóstico de ASIA.

- a. Parafina, silicón, silicón de grado médico, metacrilato, ácido poli-K-láctico, poliácridamida, poli-alquil-imida, colágeno, hidroxil-apatita, ácido hialurónico, ácido hialurónico estabilizado no animal, alginato.
- b. Cuando las reacciones adversas ocurren después de un segundo estímulo, un período de tiempo más corto se puede aceptar.
- c. Demostrado por pruebas objetivas: producción salival, gamagrama salival, prueba de Schirmer.
- d. Documentado por elevación de enzimas musculares y/o electromiografía y/o biopsia de músculo.
- e. La fuerza muscular se debe evaluar por medio de la escala MRC (*Medical Research Council*) o similares.
- f. Especificar el tipo de patrón histopatológico identificado (ej. sarcoide, en palizada, necrobiótico, parafinoma, silicónoma).
- g. Procesos infecciosos, trauma o manipulación de áreas rellenas/implantadas/vacunadas.
- h. Aparición *de novo* de coloración eritematosa indolora, simétrica, rojiza, azulada o púrpura en palmas y en ocasiones en superficie palmar de dedos, similar a lo observado en LEG, hiperestrogenismo o vasculitis.

malar en LEG, púrpura palpable en vasculitis leucocitoclástica, esclerosis cutánea en esclerosis sistémica, etc.^{12,56}

Diagnóstico

El diagnóstico de ASIA se lleva a cabo mediante los criterios propuestos por Shoenfeld y Agmon-Levin en 2011¹² (Cuadro 2). La presencia de 2 criterios mayores, o uno mayor y 2 menores es suficiente para el diagnóstico de ASIA.

Se ha indicado que dichos criterios son poco específicos, algunos de sus componentes no están suficientemente definidos o son muy subjetivos para ser medidos eficientemente, y que en la práctica clínica habría muy pocos casos de enfermedades autoinmunes que no pudieran diagnosticarse como ASIA basándose en ellos.^{56,100} Recientemente, Alijotas-Reig propuso nuevos criterios diagnósticos para ASIA basándose solo en datos clínicos y

laboratoriales objetivos (Cuadro 3). Sin embargo, ambos criterios diagnósticos necesitan ser validados.⁵⁶

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de ASIA se basa en la eliminación del estímulo externo (ejem. implantes de silicones, metales) y en la mayoría de los casos se observa una respuesta a largo plazo favorable sin necesidad de iniciar tratamiento inmunomodulador.¹⁰¹⁻¹⁰³ Sin embargo, en casos de evolución a enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias definidas (ejem. LES, enfermedad de Still del adulto, síndrome de Guillain Barré) por lo general es necesario iniciar tratamiento inmunomodulador.

El pronóstico a largo plazo de pacientes con diagnóstico de ASIA no se ha evaluado. Sin embargo, la recomendación existente es la de evitar una nueva exposición al adyuvante involucrado por el riesgo teórico de volver a desencadenar o exacerbar la respuesta inmune. Esto se ha observado sobre todo en lo que respecta a los fenómenos post-vacunación. Se han reportado recurrencias y exacerbaciones de enfermedades autoinmunes (EMDA, LEG, vasculitis sistémicas) posterior a diversas vacunas, principalmente contra influenza y VHB.¹⁵ Es por esto que Soriano y colaboradores propusieron que cuatro distintos grupos de individuos podrían estar en riesgo de desarrollar ASIA post-vacunación: individuos con historias de fenómenos autoinmunes post-vacunación, individuos con historia de

enfermedad autoinmune, individuos con historia de reacciones alérgicas (especialmente relacionadas a vacunas), y personas con predisposición a desarrollar autoinmunidad (historia familiar de autoinmunidad, portadores asintomáticos de autoanticuerpos, ciertos perfiles genéticos, etc). En dichos individuos, la decisión de aplicar la vacuna debe tomar en cuenta los riesgos y beneficios, individualizando cada caso, y en individuos en los cuales la aplicación de la vacuna es de suma importancia y se lleva a cabo, un seguimiento estrecho es recomendable.¹⁰⁴

Conclusiones

El concepto de enfermedad inducida por adyuvantes es viejo, pero la propuesta de englobar a varias condiciones en un solo espectro de enfermedades bajo el término de ASIA es reciente. Sin embargo, aún se considera un concepto en evolución. Muchos avances se han hecho en la investigación de los mecanismos biológicos que subyacen a esta condición, sobre todo mediante los modelos animales que apoyan el concepto de ASIA. Es preciso validar los criterios diagnósticos existentes y determinar cuál de ellos es el más específico para poder ser utilizados tanto en la práctica clínica como en investigación. Así mismo, es necesario la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de fenómenos autoinmunes en individuos que recibirán algún tipo de adyuvante (vacuna, implantes de silicón) para prevenir casos de ASIA.

Referencias bibliográficas

- Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33(4):492-503.
- Ahmed SS, Schur PH, Macdonald NE, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: what is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *J Autoimmun* 2014;50:1-11.
- Cruz-Tapias P, Agmon-Levin N, Israeli E, Anaya JM, Shoenfeld Y. Autoimmune (Auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants (ASIA) - Animal models as a proof of concept. *Curr Med Chem* 2013;20:4030-6.
- Whitehouse M. Oily adjuvants and autoimmunity: now time for reconsideration? *Lupus* 2012;21:6.
- Reeves Wh, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of autoimmunity by pristane and other naturally occurring hydrocarbons. *Trends Immunol* 2009;30(9):455-64.
- van Der Laan JW, Gould S, Tanir JY, Vaccines Ilsi Hesi, Adjuvants Safety Project Committee. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine* 2015;33(13):1507-14.
- Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunol Cell Biol* 2004;82:488-96.
- Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(2):163-8.
- Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunology Cell Biology* 2004;82:9.
- Agmon-Levin N, Arango MT, Kivity S, et al. Immunization with hepatitis B vaccine accelerates SLE-like disease in a murine model. *J Autoimmun* 2014;54:21-32.
- Holmdahl R, Lorentzen JC, Lu S, Olofsson P, Wester L, Holmberg J, Pettersson U. Arthritis induced in rats with non-immunogenic adjuvants as models for rheumatoid arthritis. *Immunological reviews* 2001;184:19.
- Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. ASIA' Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4-8.
- Caldeira M, Caldeira Ferrerira A. Siliconosis: autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Isr Med Assoc J* 2012;14(2):137-8.
- Bizjak M, Selmi C, Praprotnik S, et al. Silicone implants and lymphoma: The role of inflammation. *J Autoimmun* 2015;65:64-73.
- Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013;47:1-16.
- Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. *Lupus* 2012;21(2):118-20.
- Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Llorba E, Vilardell-Tarrés M. Autoimmune/inflammatory syndrome (ASIA) induced by biomaterials injection other than silicone medical grade. *Lupus* 2012;21(12):1326-34.
- Cervera R. 'ASIA': a new systemic autoimmune syndrome? *Lupus* 2011;20(7):665-6.
- Salemo S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination?. *Int Rev Immunol* 2010;29:247-69.
- Stratton Kr, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994;271(20):1602-5.
- Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 1996;9(6):699-703.
- Ropper AH, Victor M. Influenza vaccination and the Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1998;339(25):1845-6.
- Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J* 2004;6(7):430-2.
- Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies--the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):52-5.
- Cerpa-Cruz S, Paredes-Casillas P, Landeros Navarro E, Bernard-Medina AG, Martinez-Bonilla G, Gutierrez-Urena S. Adverse events following immunization with vaccines containing adjuvants. *Immunol Res* 2013;56(2-3):299-303.
- Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: a new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012;21(2):128-35.
- Ramachandran G. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis: a brief review. *Virulence* 2014;5(1):213-8.
- Boele LC, Bajramovic JJ, De Vries AM, Voskamp-Visser IA, Kaman WE, Van Der Kleij D. Activation of Toll-like receptors and dendritic cells by a broad range of bacterial molecules. *Cell Immunol* 2009;255(1-2):17-25.
- Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol* 2010;5(1):59-74.
- Bekeredjian-Ding I, Greil J, Ammann S, Parcina M. Plasmacytoid Dendritic Cells: Neglected Regulators of the Immune Response to Staphylococcus aureus. *Front Immunol* 2014;5:238.
- Elkon KB, Stone VV. Type I interferon and systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(11):803-12.
- Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):1-4.
- Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease.

- Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42(1):102-11.
34. Fourneau JM, Bach JM, van Ender PM, Bach JF. The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases. *Mol Immunol* 2004;40:1095-102.
 35. Blank M, Krause I, Fridkin M, et al. Bacterial induction of autoantibodies to β 2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 2002;109(6):797-804.
 36. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* 2001;124:1821-31.
 37. Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 2012;21:184-9.
 38. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(4):361-73.
 39. Lujan L, Perez M, Salazar E, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res* 2013;56(2-3):317-24.
 40. Hoffmann MH, Tuncel J, Skriner K, et al. The Rheumatoid Arthritis-Associated Autoantigen hnRNP-A2 (RA33) Is a Major Stimulator of Autoimmunity in Rats with Pristane-Induced Arthritis. *J Immunol* 2007;179(11):7568-76.
 41. Wester L, Olofsson P, Ibrahim SM., Holmdahl R. Chronicity of pristane-induced arthritis in rats is controlled by genes on chromosome 14. *J Autoimmun* 2003;21(4):305-13.
 42. Holm BC, Lorentzen JC, Bucht A. Adjuvant oil induces waves of arthritogenic lymph node cells prior to arthritis onset. *Clin Exp Immunol* 2004;137(1):59-64.
 43. Ratkay LG, Zhang L, Tonzetich J, Waterfield JD. Complete Freund's Adjuvant Induces an Earlier and More Severe Arthritis in MRL-*lpr* Mice. *J Immunol* 1993;151:7.
 44. Svelander L, Mussener A, Erlandsson-Harris H, Kleinau S. Polyclonal Th1 cells transfer oil-induced arthritis. *Immunology* 1997;91:6.
 45. Lorentzen JC, Glaser A, Jacobsson L, Galli J, Fakhrai-Rad H, Klarekog L, Luthman H. Identification of rat susceptibility loci for adjuvant-oil-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5.
 46. Kleinau S, Erlandsson H, Klarekog L. Percutaneous exposure of adjuvant oil causes arthritis in DA rats. *Clin Exp Immunol* 1994;96:5.
 47. Holm BC, Xu HW, Jacobsson L, Larsson A, Luthman H, Lorentzen JC. Rats made congenic for Oia3 on chromosome 10 become susceptible to squalene-induced arthritis. *Hum Mol Gen* 2001;10(6):8.
 48. Carlson BC, Jansson AM, Larsson A, Bucht A, Lorentzen JC. The Endogenous Adjuvant Squalene Can Induce a Chronic T-Cell-Mediated Arthritis in Rats. *Am J Pathol* 2000;156:2057-65.
 49. Satoh M, Reeves WH. Induction of Lupus-associated Autoantibodies in BALB/c Mice by Intraperitoneal Injection of Pristane. *J Exp Med* 1994;180:6.
 50. Satoh M, Kumar A, Kanwar YS, Reeves WH. Antinuclear antibody production and immune-complex glomerulonephritis in BALB/c mice treated with pristane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10934-8.
 51. Feng D, Yang L, Bi X, Stone RC, Patel P, Barnes BJ. Protection of Irf5-deficient mice from pristane-induced lupus involves altered cytokine production and class switching. *Eur J Immunol* 2012;42(6):1477-87.
 52. Richards HB, Satoh M, Jennette JC, Okano T, Kanwar YS, Reeves WH. Disparate T cell requirements of two subsets of lupus-specific autoantibodies in pristane-treated mice. *Clin Exp Immunol* 1999;115:547-53.
 53. Richards HB, Satoh M, Shaw M, Libert C, Poli V, Reeves WH. Interleukin 6 Dependence of Anti-DNA Antibody Production: Evidence for Two Pathways of Autoantibody Formation in Pristane-induced Lupus. *J Exp Med* 1998;188(5):6.
 54. Summers SA, Odobasic D, Khouri MB, Steinmetz OM, Yang Y, Holdsworth SR, Kitching AR. Endogenous interleukin (IL)-17A promotes pristane-induced systemic autoimmunity and lupus nephritis induced by pristane. *Clin Exp Immunol* 2014;176:342-50.
 55. Perry D, Sang A, Yin Y, Zheng YY, Morel L. Murine Models of Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:1-19.
 56. Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. *Lupus* 2005;24:7.
 57. Bagavant H, Nandula SR, Kaplonek P, Rybakowska PD, Deshmukh US. Alum, an aluminium based adjuvant, induces Sjogren's syndrome-like disorder in mice. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(2):251-5.
 58. Kong YCM, Audibert F, Giraldo AA, Rose NR, Chedid L. Effects of Natural or Synthetic Microbial Adjuvants on Induction of Autoimmune Thyroiditis. *Infect Immun* 1985:40-5.
 59. Rose NR. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34(3):279-82.
 60. Vladutiu AO, Rose NR. Autoimmune murine thyroiditis relation to histocompatibility (H-2) type. *Science* 1971;174(4014):1137-9.
 61. Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredni B, Djaldetti M, Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest* 1992;89:1558-63.
 62. Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. When APS (Hughes syndrome) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Lupus* 2012;21:711-4.
 63. Inic-Kanada A, Stojanovic M, Sivkovic I, Kosec D, Micic M, Petrusic V, et al. Murine monoclonal antibody 26 raised against tetanus toxoid cross-reacts with b2-Glycoprotein I: Its characteristics and role in molecular mimicry. *Am J Reprod Immunol* 2009;61:39-51.
 64. Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Inić-Kanada A, Dimitrijević L. Induction of APS after TTD hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice. *Am J Reprod Immunol* 2011;65:492-502.
 65. Dimitrijević L, Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Ivančević-Simonović S. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine. *Lupus* 2012;21:195-202.
 66. Živković I, Petrušić V, Stojanović M, Inić-Kanada A, Stojčić I, Dimitrijević L. Induction of decreased fecundity by tetanus toxoid hyper-immunization in C57BL/6 mice depends on the applied adjuvant. *Innate Immunity* 2011;18(2):333-42.
 67. Živković I, Petrušić V, Dimitrijević R, Stojanović M, Dimitrijević L. Adjuvant dependence of APS pathology-related low affinity antibodies during secondary immune response to tetanus toxoid in BALB/c mice. *Immunol Res* 2013;56:143-9.
 68. Petrušić V, Živković I, Muhanes L, Dimitrijević R, Stojanović M, Dimitrijević L. Infection-induced autoantibodies and pregnancy related pathology: An animal model. *Rep Fert Dev* 2014;26:578-86.
 69. Petrušić V, Todorović, Živković I, Dimitrijević R, Muhanes L, Rajnpreht I, et al. Autoantibody response and pregnancy-related pathology induced by combined LPS and tetanus toxoid hyperimmunization in BALB/c and C57BL/6 mic. *Autoimmunity* 2015;48(2):87-99.
 70. Koppang EO, Bjerkas I, Haugravoll E, et al. Vaccination-Induced Systemic Autoimmunity in Farmed Atlantic Salmon. *J Immunol* 2008;181(7):4807-14.
 71. White R.F, Steele L., O'Callaghan J.P, Sullivan K., Binns J.H., Golomb B.A., Bloom F.E., Bunker J.A., et al. Recent research on Gulf War illness and other health problems in veterans of the 1991 Gulf War: Effects of toxicant exposures during deployment. *Cortex* 2016;74:449-475.
 72. Israeli E. Gulf war syndrome as a part of the autoimmune (autoinflammatory) syndrome induced by adjuvant (ASIA). *Lupus* 2012;21:190-194.
 73. Stelle L, Lockridge O, Gerkovich MM, Cook MR, Sastre A. Butyrylcholinesterase genotype and enzyme activity in relation to Gulf War illness: preliminary evidence of gene-exposure interaction from a case-control study of 1991 Gulf War veterans. *Environmental Health* 2015;14:4.
 74. Steele L, Sastre A, Gerkovich MM, Cook MR. Complex factors in the etiology of Gulf War illness: wartime exposures and risk factors in veteran subgroups. *Environmental Health Perspectives*. 2012; 120(1):112-118.
 75. Kang HK, Mahan CM, Lee KY, Magee CA, Murphy FM. Illnesses among United States veterans of the Gulf War: a population-based survey of 30, 000 veterans. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2000; 42(5):491-501.
 76. Haley RW, Marshall WW, McDonald GG, Daugherty MA, Petty F, Fleckenstein JL. Brain abnormalities in Gulf War syndrome: evaluation with 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2000; 215(3):807-817.
 77. Norbäck D. An update on sick building syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2009;9:55-59.
 78. Thörn Å. The sick building syndrome: a diagnostic dilemma. *Soc Sci Med* 1998; 47:1307-1312.
 79. Runeson R, Wahlstedt K, Wieslander G, Norbäck D. Personal and psychosocial factors and symptoms compatible with sick building syndrome in the Swedish workforce. *Indoor Air* 2006; 16:445-453.
 80. Bakke JV, Norbäck D, Wieslander G, et al. Symptoms, complaints, ocular and nasal physiological signs in university staff in relation to indoor environment-temperature and gender interactions. *Indoor Air* 2008; 18:131-143.
 81. Seppänen OA, Fisk WJ. Summary of human responses to ventilation. *Indoor Air* 2004; 14(7):102-118.
 82. Buchanan ISH, Mendell MJ, Mirer AG, Apte MG. Air filter materials, outdoor ozone and building related symptoms in the BASE study. *Indoor Air* 2008;18:144-155.
 83. Gherardi R.K., Coquet M., Cherin P, Authier F.J., Laforêt P, Belec L. et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet* 1998;32:347-52.
 84. Authier F.J., Cherin P., Creange A., Bonnotte B., Ferrer X., Abdelmoumi A., et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001;124:974-983.
 85. Mısbah S.A., Ozols B., Franks A., Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. *QJ Med* 1997;17:516-24.
 86. Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, Fernández-Domínguez L, Alarcón-Segovia D. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev. Invest. Clin.* 1994;46(4):257-266.
 87. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009;18(13):1217-1225.
 88. Cooper C, Dennison E. Do silicone breast implants

- cause connective tissue disease? *BMJ* 1998;316:403-4.
89. O'Hanlon T, Koneru B, Bayat E *et al.*; Environmental Myositis Study Group. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3646-3650.
90. Janowsky E.C., Kupper L.L., Hulka B.S. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *New Eng J Med* 2000;342:781-90.
91. Hennekens CH, Lee I-M, Cook NR, *et al.* Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals: a retrospective cohort study. *JAMA* 1996;275:616-21.
92. Lewin SL, Miller TA. A review of epidemiologic studies analyzing the relationship between breast implants and connective tissue diseases. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:1309-13.
93. Lasky, T., Terraciano, G., Magder, L., Koski, C., Ballesteros, M., Nash, D., Clark, S., Haber, P., Stolley, P., Schonberger, L., & Chen R. The guillain-barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med.* 2002;346(24):1845-53.
94. De Wals P, Deceuninck G, Toth E, Boulianne N, Brunet D, Boucher R-M, *et al.* Risk of Guillain-Barré syndrome following H1N1 influenza vaccination in Quebec. *JAMA.* 2012;308(2):175-81
95. Guimaraes LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* 2015;100:190-209.
96. Maeda K, Idehara R. Acute disseminated encephalomyelitis following 2009 H1N1 influenza vaccination. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 2012. p. 1931-3.
97. Agmon-Levin N, Zafrir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus.* 2009;18(13):1192-7.
98. Stübgen JP. A review on the association between inflammatory myopathies and vaccination. *Autoimmunity Reviews.* 2014. p. 31-9.
99. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: Another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun.* 2014. p. 10-6.
100. Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, Miles R, Dunlop RA. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Autoimmun.* 2015;59:77-84.
101. Dagan A, Kogan M, Shoenfeld Y, Segal G. When uncommon and common coalesce: adult onset Still's disease associated with breast augmentation as part of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Rheumatol.* 2015;
102. Stejskal V. Metals as a common trigger of inflammation resulting in non-specific symptoms: Diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(12):753-8.
103. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): A frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013;56(2-3):293-8.
104. Soriano A, Neshet G, Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacol Res.* 2015;92:18-22.

Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética

Martín-Nares Eduardo, Álvarez-López Francisco, Solis-Vargas Edgar, Araujo-Ramírez Osvaldo, Coss y León-Rubio Lauro, Vargas-Sánchez Ángel de Jesús y Rull-Gabayet Marina.

Autor para correspondencia

Eduardo Martín Nares. Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo: eduardomartinnares@gmail.com

Palabras clave: enfermedad relacionada a IgG4, pancreatitis autoinmune, IgG4, enfermedad de Mikulicz, pseudotumor inflamatorio.

Keywords: IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, IgG4, Mikulicz's disease, inflammatory pseudotumor.



Enfermedad relacionada a IgG4: una entidad multifacética

Martín-Nares E^a, Álvarez-López F^b, Solís-Vargas E^c, Araujo-Ramírez O^d, Coss y León-Rubio L^e, Vargas-Sánchez AJ^f, Rull-Gabayet M^g

Resumen

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por lesiones fibroesclerosantes formadoras de masas o pseudotumores, concentraciones elevadas de IgG4 séricas e infiltración tisular extensa por células plasmáticas IgG4+. La ER-IgG4 incluye numerosas entidades que previamente se consideraban órgano-específicas como la pancreatitis autoinmune y la enfermedad de Mikulicz. La ER-IgG4 puede afectar prácticamente a cualquier órgano, siendo los más afectados páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos, retroperitoneo y riñones. El diagnóstico se realiza mediante una combinación de hallazgos clínicos, serológicos, imagenológicos e histopatológicos. La ER-IgG4 usualmente responde al tratamiento con corticoesteroides, sin embargo las recaídas son frecuentes. La ER-IgG4 es una entidad infradiagnosticada debido en parte a que fue caracterizada recientemente y no es conocida ampliamente en la comunidad médica. Esta revisión tiene como objetivo ampliar el conocimiento de esta enfermedad, ya que puede ser encontrada inicialmente por cualquier rama de la medicina.

Palabras clave: enfermedad relacionada a IgG4, pancreatitis autoinmune, IgG4, enfermedad de Mikulicz, pseudotumor inflamatorio.

IgG4 related disease: a multifaceted entity

Abstract

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a multisystemic autoimmune condition characterized by mass forming fibrosclerosing lesions, high concentrations of serum IgG4 and diffuse tissue infiltration with IgG4+ plasma cells. IgG4-RD include many conditions that were previously considered single-organ idiopathic diseases like autoimmune pancreatitis and Mikulicz disease. IgG4-RD may involve practically any organ, but it is more frequent in pancreas, salivary glands, lacrimal glands, lymph nodes, retroperitoneum and kidneys. The diagnosis of IgG4-RD is made by a combination of clinical, serological, imaging and pathology findings. IgG4-RD usually responds to steroids, but relapses are frequent. IgG4-RD is an underdiagnosed entity due in part to the fact that it was recently characterized and it is not fully known by the medical community. This review has the purpose to increase awareness of IgG4-RD, since it might be encountered by any medical specialty.

Key words: IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, IgG4, Mikulicz's disease, inflammatory pseudotumor.

- a. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, México.
- b. Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, México.
- c. Servicio de Nefrología, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México.
- d. Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Práctica Privada, Guadalajara, México.
- e. Oftalmología, Práctica Privada, Guadalajara, México.
- f. Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México.
- g. Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Eduardo Martín Nares. Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: eduardomartinnares@gmail.com

Introducción

La enfermedad relacionada a IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por lesiones fibroesclerosantes formadoras de masas o pseudotumores, concentraciones elevadas de IgG4 séricas e infiltración tisular extensa por células plasmáticas IgG4+. Dicha enfermedad incluye múltiples condiciones que previamente eran consideradas idiopáticas y órgano-específicas (Cuadro 1). La asociación entre pancreatitis autoinmune y niveles elevados de IgG4 séricas fue descrita por primera vez por Hamano y colaboradores en 2001. Fue hasta el año 2003 cuando se reconoció la naturaleza sistémica de la pancreatitis autoinmune y en el año 2010 fue cuando a dicha entidad se le comenzó a llamar “enfermedad relacionada a IgG4”^{2,4}. Antes de esta denominación otros nombres fueron propuestos, por ejemplo: “fibroesclerosis idiopática multifocal”, “enfermedad autoinmune sistémica relacionada a IgG4”, “enfermedad esclerosante relacionada a IgG4”, “síndrome plasmocítico sistémico relacionado a IgG4” o “síndrome linfoproliferativo multiorgánico relacionado a IgG4”.⁵ Es por todo lo anterior que se ha comparado a la ER-IgG4 con un “cuervo negro volando en la noche oscura de la medicina”.^{6,7}

Epidemiología

La prevalencia de la ER-IgG4 aún no se conoce con exactitud. La prevalencia de la pancreatitis autoinmune tipo 1 (relacionada a IgG4) en Japón se ha estimado en 2.2 casos por 100,000 habitantes; sin embargo, el páncreas es solamente uno de los órganos afectados por esta enfermedad, por lo que esta prevalencia no se puede extrapolar completamente.⁶ La prevalencia de las manifestaciones en cada órgano tampoco es clara, no obstante, en las grandes series reportadas los órganos más comúnmente afectados son páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales y ganglios linfáticos. Un estudio japonés estimó la incidencia de la enfermedad relación a IgG4 en 0.20-1.08/100,000 habitantes con 336-

1,300 nuevos casos diagnosticados por año entre 2003 y 2009.⁸ El grupo etario más afectado son los hombres en la 6ª década de la vida; para la pancreatitis autoinmune tipo 1 la edad promedio al diagnóstico es de 67 años y la relación hombre/mujer es de 3:1. Raros casos de ER-IgG4 pediátrica han sido descritos.^{9,10} La predilección por afectar al sexo masculino contrasta con otras enfermedades autoinmunes clásicas en las cuales hay más casos en mujeres. A la fecha no se ha documentado predominancia étnica o racial.⁶

Patogénesis

La patogénesis de la ER-IgG4 no se ha dilucidado completamente. Un posible modelo de la patogénesis de la ER-IgG4 es que un individuo genéticamente susceptible, generalmente un hombre de la tercera edad, un insulto ambiental (posiblemente el encuentro con un microorganismo), desencadena daño tisular y el rompimiento de la tolerancia inmune. Una respuesta ante antígenos propios mediada por linfocitos T-helper CD4+ induce un proceso patológico fibrótico en uno o varios sitios. La razón por la cual se afectan determinados órganos en cada paciente no se conoce aún. Se cree que las células TCD4+ que ocasionan la enfermedad son sostenidas por células B presentadoras de antígeno, lo que explicaría por qué la enfermedad responde al tratamiento con rituximab. El intenso infiltrado inflamatorio ocasiona daño orgánico y subsecuentemente hipertrofia tumefactiva. Por otro lado, el mismo antígeno u otro evento distinto desencadenado por el proceso fibrótico podría provocar la aparición de linfocitos T-helper foliculares que inducen el desarrollo de centros germinales dentro de los ganglios linfáticos y la generación de plasmablastos secretores de IgG4 y células plasmáticas de vida larga. Actualmente se cree que las IgG4 son un fenómeno asociado y no las causantes de la ER-IgG4.^{5,6}

Manifestaciones clínicas

La ER-IgG4 ha sido descrita en prácticamente cualquier órgano.⁶ La presentación de la ER-IgG4 es muy variable y depende de qué órganos están afectados y en general la sintomatología se debe al efecto de masa de los pseudotumores y organomegalias. Se presenta usualmente de manera subaguda, pero puede ser completamente asintomática. La ER-IgG4 sigue un curso recurrente y remitente.⁵ La enfermedad puede limitarse a un órgano o presentarse en múltiples órganos y tejidos; en la serie más grande de pacientes con ER-IgG4 reportada a la fecha, 137 (58%) pacientes tenían afectación multiorgánica y 98 (42%) limitada a un órgano.⁷ La prevalencia de las manifestaciones en cada órgano varía de acuerdo a la población estudiada; en las grandes series reportadas los órganos más comúnmente afectados son páncreas, glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos, retroperitoneo y riñones. La Tabla 1 muestra las distintas manifestaciones de la ER-IgG4 en los diferentes estudios realizados a nivel mundial, incluyendo uno de paciente mexicanos con pancreatitis autoinmune tipo 1.^{7,11-17}

Síntomas constitucionales y musculoesqueléticos

Cuadro 1. Condiciones que en alguna ocasión fueron consideradas como enfermedades individuales y que ahora se consideran parte de la enfermedad relacionada a IgG4.

- Pancreatitis autoinmune (pancreatitis esclerosante linfoplasmática).
- Fibrosis angiocéntrica eosinofílica.
- Mediastinitis fibrosante.
- Paquimeningitis hipertrófica.
- Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica idiopática.
- Pseudotumor inflamatorio (órbitas, pulmón, riñón, hígado).
- Tumor de Küttner.
- Enfermedad de Mikulicz.
- Fibroesclerosis multifocal.
- Periaortitis y periarteritis.
- Aneurisma aórtico inflamatorio.
- Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond).
- Tiroiditis de Riedel.
- Mesenteritis esclerosante.
- Hipofisitis linfocítica.
- Colangitis esclerosante.
- Pseudolinfoma cutáneo.
- Neumonía intersticial.

Tabla 1. Series de pacientes con ER-IgG4 a nivel mundial

	EUA (N = 125)	Japón (N = 235)	China (N = 118)	Japón (N = 114)	España (N = 55)	Italia (N = 41)	Francia (N = 25)	México (N = 15)
Edad, media (rango), años	55.2 (24-83)	67 (35-86)	53.1 (19-80)	64 (42-79)	53 (41-64)	62 (55-67)	58.1 (42-79)	47.5 (16-69)
Hombre/Mujer	1.6:1	4:1	2.3:1	3.2:1	3:1	1.7:1	2.6:1	1.1:1
Afectación orgánica, n (%)								
Glándulas salivales	35 (28)	81 (34)	76 (65.3)	39 (34.2)	9 (16)	8 (19)	11 (44)	1 (6.7)
Ganglios linfáticos	34 (27.2)	34 (14)	77 (65.3)	47 (41.2)	1 (2)	5 (12)	19 (76)	6 (40)
Glándula lacrimal	-	53 (23)	60 (50.8)	14 (12.3)	8 (15)	2 (4)	3 (12)	1 (6.7)
Órbita	28 (22.2)	9 (4)	-	-	12 (22)	3 (7)	1 (4)	1 (6.7)
Páncreas	24 (19.2)	142 (60)	45 (38.1)	28 (24.6)	9 (16)	17 (44)	13 (52)	15 (100)
Fibrosis retroperitoneal	23 (18.4)	9 (4)	31 (26.3)	13 (11.4)	25 (27)	8 (19)	8 (32)	-
Pulmón	22 (17.6)	30 (13)	32 (27.1)	26 (22.8)	4 (9)	1 (2)	3 (12)	-
Parótidas	21 (16.8)	-	-	-	8 (15)	-	-	-
Riñón	15 (12)	54 (23)	29 (24.6)	10 (8.8)	4 (9)	1 (2)	11 (44)	1 (6.7)
Aorta	14 (11.2)	47 (20)	-	10 (8.8)	4 (9)	4 (10)	6 (24)	-
Conductos biliares	12 (9.6)	30 (13)	21 (17.8)	33 (28.9)	2 (4)	4 (10)	8 (32)	-
Otras ORL	10 (8)	-	-	-	-	2 (4)	-	-
Tiroides	7 (5.6)	-	2 (1.7)	-	1 (2)	-	1 (4)	-
Senos paranasales	5 (4)	-	15 (12.7)	-	-	2 (4)	-	-
Próstata	4 (3.2)	1 (0.4)	29 (35.4)	1 (0.9)	-	-	-	1 (6.7)
Meninges	3 (2.4)	-	-	-	2 (4)	3 (7)	1 (4)	-
Hígado	3 (2.4)	-	-	11 (9.6)	-	-	2 (8)	1 (6.7)
Cavidad nasal	3 (2.4)	-	-	-	-	1 (2)	-	-
Fibrosis mediastinal	2 (1.6)	-	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (2)	-	-	-
Fibrosis mesentérica	2 (1.6)	-	-	-	4 (9)	-	-	-
Corazón	2 (1.6)	1 (0.4)	-	-	1 (2)	-	-	-
Vesícula biliar	2 (1.6)	-	-	9 (7.9)	3 (5)	1 (2)	-	2 (6.7)
Piel	2 (1.6)	1 (0.4)	5 (4.2)	-	-	-	-	-
Mastoides	2 (1.6)	-	-	-	-	-	-	-
Paladar	2 (1.6)	-	-	-	-	-	-	1 (6.7)

Tabla 1. Continuación

	EUA (N = 125)	Japón (N = 235)	China (N = 118)	Japón (N = 114)	España (N = 55)	Italia (N = 41)	Francia (N = 25)	México (N = 15)
Hueso	2 (1.6)	-	-	-	-	-	-	-
Amígdalas	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Testículo	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-
Nervio periférico	1 (0.8)	1 (0.4)	-	1 (0.9)	-	-	-	-
Apéndice	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Bazo	1 (0.8)	-	-	-	-	-	2 (8)	-
Fibrosis cervical	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Masa paraespinal	1 (0.8)	11 (5)	-	2 (1.8)	-	-	-	-
Arteria pulmonar	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Arterias coronarias	1 (0.8)	-	-	-	-	-	1 (4)	-
Encías	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Omento	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Cuerdas vocales	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-
Hipófisis	-	1 (0.4)	2 (1.7)	-	-	-	2 (8)	-
Colon	-	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-
Pleura	-	-	-	5 (4.4)	2 (4)	1 (2)	-	-
Mama	-	-	-	1 (0.9)	1 (2)	-	-	-
Pseudotumor inflamatorio (otro)	-	-	10 (8.5)	-	-	-	1 (4)	-

La ER-IgG4 puede presentarse con síntomas inespecíficos como pérdida de peso de hasta 5-10 kg en un periodo de varios meses y fatiga. Es inusual la presencia de fiebre. Los síntomas musculoesqueléticos que se han reportado incluyen artralgias y entesopatía. Sólo cuatro casos de artritis se han reportado, en tres de ellos se reportó infiltración de células plasmáticas IgG4+ en biopsia sinovial.⁶⁻¹⁸

Enfermedad oftálmica relacionada a IgG4

Muchos casos de inflamación orbitaria esclerosante idiopática actualmente se consideran parte de la ER-IgG4.¹⁹ Las manifestaciones oftálmicas en la ER-IgG4 incluyen el crecimiento de la glándula lagrimal (dacrioadenitis) generalmente bilateral (Figura 1 y 2), el pseudotumor orbitario y la miositis orbitaria.⁶ Habitualmente se observa afectación combinada de dichas estructuras. Los órganos extraorbitarios que más frecuentemente acompañan la

enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 son las glándulas salivales, presentándose como enfermedad de Mikulicz. Otras manifestaciones encontradas con menor frecuencia son la obstrucción del conducto nasolagrimal, escleritis y compresión de los nervios periféricos en la zona periocular.²⁰ Han sido descritos dos casos de enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 con extensión al seno cavernoso, y algunos autores consideran que algunos casos diagnosticados previamente como síndrome de Tolosa-Hunt son parte de la ER-IgG4.²⁰

De los casos reportados 68% son bilaterales y 32% unilaterales. Los pacientes se presentan con inflamación del párpado y efecto de masa, proptosis, xeroftalmia, diplopía o restricción de movimientos oculares, dolor orbitario y disminución de la agudeza visual.²¹ Se ha sugerido que la enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 bilateral se asocia fuertemente con manifestación extraoftálmicas, por lo que en

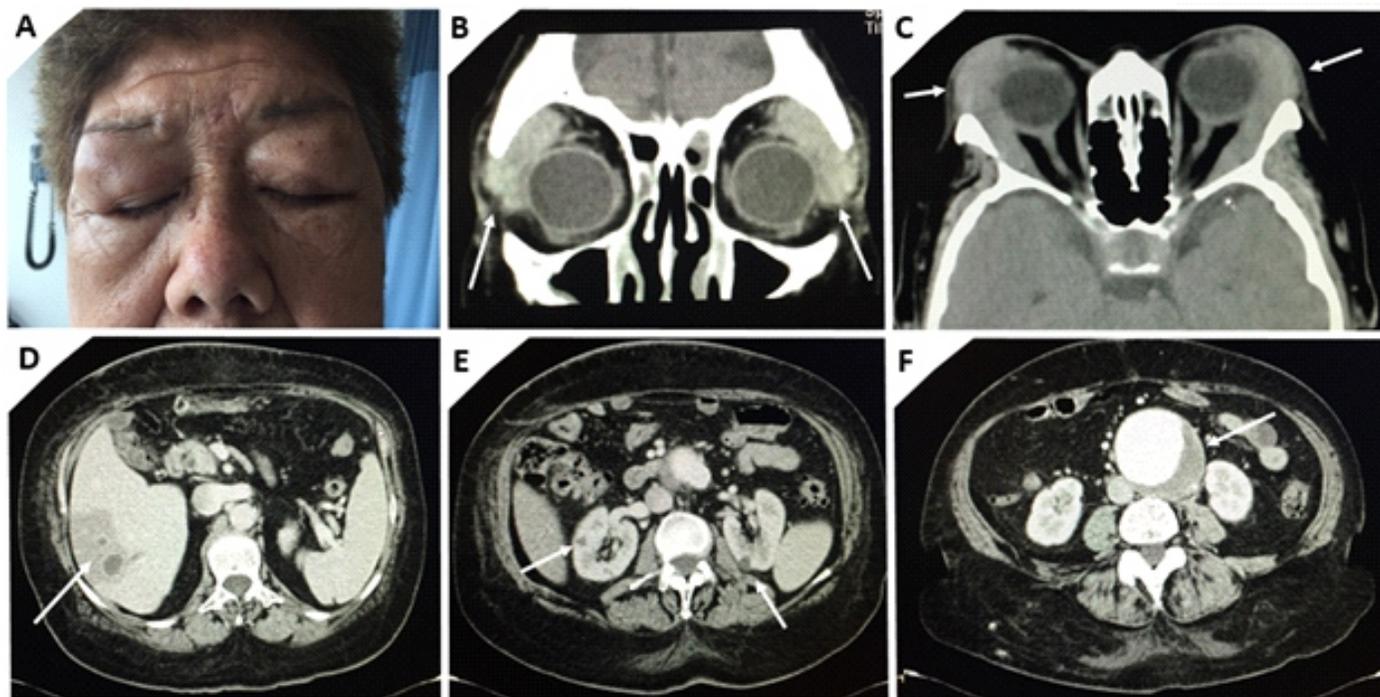


Figura 1. Paciente con ER-IgG4 con afectación multiórganica: páncreas (no se muestra), glándulas lacrimales (A, B, C), hígado (D), riñones (E) y aorta (F).

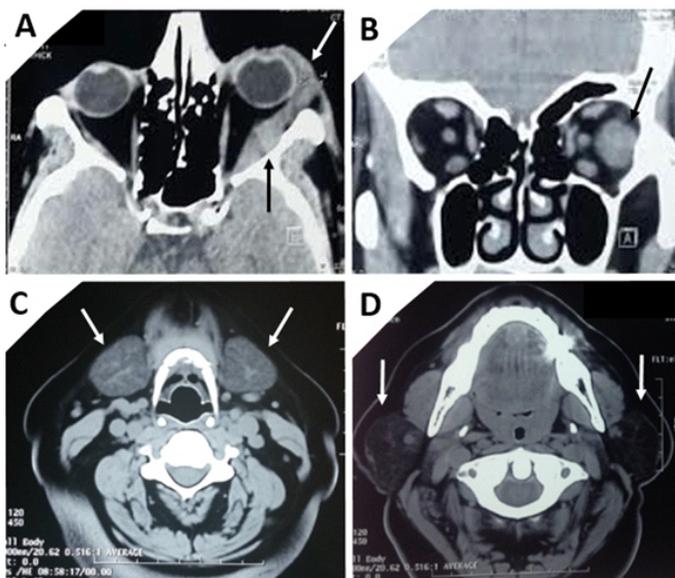


Figura 2. TAC de órbita en corte axial (A) y coronal (B) demuestra dacrioadenitis (flecha blanca) y miositis orbitaria del recto externo (flechas negras) unilaterales causando proptosis en un caso de ER-IgG4 (Cortesía de la Dra. Itzel Durand Cortés). TAC de cuello en cortes axiales muestra hipertrofia bilateral de glándulas submandibulares (C) y parótidas (D) (flechas blancas) en un caso de enfermedad de Mikulicz.

dichos pacientes se recomienda la realización de estudios de imagen de cuello, tórax, abdomen y pelvis.²²

A diferencia de lo observado en otros órganos, el involucro oftálmico es similar en hombres y mujeres. En el diagnóstico diferencial de la enfermedad oftálmica relacionada a IgG4 se encuentran otras condiciones inflamatorias como la granulomatosis con poliangiitis, síndrome de Sjögren, oftalmopatía tiroidea, sarcoidosis y la enfermedad de

Erdheim-Chester.²¹ Los criterios establecidos para el diagnóstico de la enfermedad general y órgano-específica no han sido validados para la enfermedad oftálmica, y la sensibilidad y especificidad de los estudios de imagen es baja; por lo que la biopsia sigue siendo el único método fiable para el diagnóstico definitivo.²⁰ Recientemente se propusieron criterios diagnósticos para la enfermedad oftálmica relacionada a IgG4.²³

Tiroides

La tiroiditis de Riedel fue descrita en 1896 como una lesión infiltrativa indurada de la tiroides, y es desde el 2010 considerada parte del espectro de la ER-IgG4. En contraste con la mayoría de las manifestaciones de la ER-IgG4 la tiroiditis de Riedel tiene una predominancia femenina. Puede afectar un solo lóbulo tiroideo o toda la glándula, incluso presentando extensión de la masa fibrosa a los tejidos adyacentes, que puede llevar a la invasión de las glándulas paratiroides, los músculos infrahioideos, nervios, vasos y tráquea. Los síntomas reportados incluyen dolor, inflamación, disfagia, ronquera o disnea por la estenosis que se puede llegar a dar al involucrar la vía aérea. La mayoría de los pacientes con una masa de estas características en cuello se someten a remoción quirúrgica por sospecha de malignidad puesto que la biopsia por aspiración con aguja fina puede no ser concluyente.^{6,24,25}

La tiroiditis de Hashimoto en su variante fibrosa también se incluyó en el espectro de la ER-IgG4 recientemente.²⁶ Se han detectado niveles elevados de IgG4 séricos en 6.4 % de los pacientes con enfermedad de Graves y en un pequeño porcentaje (<1%) se ha reportado infiltración por células plasmáticas IgG4+, sin embargo, ninguno de estos casos muestra compatibilidad histológica con ER-IgG4.²⁷

Glándulas Salivales

Entidades que afectan las glándulas salivales (parótidas, submandibulares, sublinguales) como el tumor de Küttner y la enfermedad de Mikulicz, está última conocida por más de 100 años, son consideradas actualmente parte de la ER-IgG4 y se consideran el segundo órgano más frecuentemente afectado.²⁸ La enfermedad de Mikulicz es un trastorno caracterizado por la hipertrofia bilateral de glándulas parótidas, submandibulares y lacrimales que se presenta con xerostomía y xeroftalmia imitando al síndrome de Sjögren (Figura 2). La sialoadenitis esclerosante crónica o tumor de Küttner se caracteriza por la afectación de glándulas submandibulares, aunque también pueden afectarse las parótidas.^{5,6}

Es muy probable que una cantidad sustancial de pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren tengan en realidad ER-IgG4; Mavragani y colaboradores reportaron que 7.5% de 133 pacientes con síndrome de Sjögren primario cumplían criterios para ER-IgG4 posible o definitiva.²⁹

Nariz y senos paranasales

Aproximadamente 32 % de los pacientes diagnosticados con pancreatitis autoinmune tipo 1, presentan sinusitis, proporción mayor a la de la población general (16%). La sintomatología de la rinosinusitis crónica asociada a IgG4 son la rinorrea, descarga retrorrenal, congestión nasal y anosmia. En estudios de imagen se observa opacificación de los senos paranasales, ocupación de seno maxilar unilateral de apariencia sólida y de etmoides con lesión difusa tipo líquido. La sinusitis relacionada a IgG4 debe considerarse en los casos de rinosinusitis crónica refractaria a tratamiento habitual o como diferencial en casos de vasculitis asociadas a ANCA.³⁰

Laringe y tráquea

La ER-IgG4 raramente involucra la tráquea y la laringe, cuando lo hace es generalmente por continuidad de una lesión tiroidea que invade e involucra la vía aérea, o por compresión extrínseca secundaria a fibrosis mediastinal. Otras manifestaciones raras reportadas son pseudotumores traqueales y estenosis traqueal acompañada de estenosis de bronquios principales.^{31,32}

Oído y mastoides

El involucro de la región temporal y mastoidea son raros. Se han descrito casos de mastoiditis recurrente con destrucción ósea asociada, otitis media serosa, otitis eosinofílica y sordera neurosensorial secundaria a paquimeningitis hipertrófica.³³⁻³⁵

Enfermedades neurológicas relacionadas a IgG4

El compromiso del sistema nervioso dentro de la ER-IgG4 es raro, involucra principalmente a estructuras extra-axiales, como son las meninges, los senos venosos, la hipofísis y nervios periféricos, afectando rara vez al parénquima cerebral, siendo los casos de compromiso de la neurohipofísis los más representativos de afección al encéfalo.^{6,17} Existen también asociaciones no definitivas con el desarrollo de aneurismas cerebrales que no son despreciables (10% de los pacientes en una serie de 235 casos)⁷, sin embargo, el involucro meníngeo es el fenotipo más común de afección

neurológica, constituyendo actualmente una de las principales causas de paquimeningitis hipertrófica.³⁴

Meninges: La paquimeningitis hipertrófica es consecuencia de un proceso inflamatorio que condiciona un engrosamiento de la duramadre, pudiendo ser local o difuso, involucrando la dura craneal, espinal o ambas.³⁶ Se cree además, que pese a estar descrita principalmente como forma paquimeningea, el compromiso leptomeníngeo puede estar subestimado.³⁴ Dichos cambios a nivel dural pueden condicionar el desarrollo de hidrocefalia, neuropatía craneal múltiple, radiculopatía e incluso mielopatía.^{34,36} La mayoría de los signos y síntomas del sistema nervioso reflejan la disfunción local de las estructuras en cuestión, tanto vasculares como nerviosas, secundarias a la compresión mecánica ocasionada por el proceso fibrótico.^{6,20,34}

La participación de la ER-IgG4 representa una de sus principales etiologías, quedando solo detrás o en combinación con las vasculitis relacionadas a ANCA en algunas series, teniendo a la cefalea como síntoma principal y presentándose como formas de engrosamiento dural focal en la mayoría de las ocasiones.^{34,36}

Dado la baja incidencia de paquimeningitis hipertrófica y la gran heterogeneidad etiológica (tuberculosis, neurosífilis, sarcoidosis, linfoma, granulomatosis con poliangiitis, arteritis de células gigantes, histiocitosis de Langerhans, carcinomatosis meníngea, entre otros) que representa, se debe tener un alto índice de sospecha y buscar dentro del abordaje otras posibles asociaciones sistémicas que dirijan las sospechas hacia la ER-IgG4 (pancreatitis, fibrosis retroperitoneal, hipofisitis, etc). Del mismo modo, aún como entidad clínica de reciente reconocimiento, se considera que la ER-IgG4 puede representar un alto porcentaje de las formas idiopáticas de paquimeningitis hipertrófica.^{34,36}

El diagnóstico generalmente requiere la exclusión de otras patologías mediante los hallazgos de resonancia magnética y líquido cefalorraquídeo, así como de la evidencia de los cambios histopatológicos ya descritos en la biopsia de meninges, sin embargo existen métodos alternativos no invasivos que toman importancia, siendo la cuantificación de IgG4 intratecal, bandas oligoclonales de la subclase IgG4 y los índices de IgG4 potencialmente útiles al diferenciar otras causas de paquimeningitis hipertrófica.³⁷

Nervio periférico: El involucro de nervios periféricos típicamente consiste en masas perineurales de hasta 3 cm de diámetro que comúnmente se observan en los estudios de resonancia magnética y son neurológicamente asintomáticas. Los nervios periféricos afectados más frecuentemente se encuentran en el área orbital y paravertebral: nervios orbitarios, ópticos y espinales. Histológicamente el epineuro es el sitio de infiltración por células plasmáticas IgG4+.³⁸ Sin embargo, también se han descrito casos de neuropatía periférica sintomática en ER-IgG4.³⁹

Hipofísis: La ER-IgG4 se incluyó a la lista de etiología de hipofisitis e infundíbulo-hipofisitis recientemente, pudiéndose presentar con deficiencias hormonales tanto de la adenohipofísis como de la neurohipofísis.⁴⁰ La afectación de la hipofísis puede estar acompañada de otras manifestaciones

de la ER-IgG4, o puede ser la única manifestación de la enfermedad.^{41,42} Un estudio japonés encontró que 30% (7 de 23 pacientes) de los casos de hipofisitis se debían a ER-IgG4.⁴³

Ganglios linfáticos

La linfadenopatía asociada a ER-IgG4 puede ser generalizada o localizada adyacente a otros órganos afectados. Los ganglios afectados son generalmente de 1 a 3 cm de diámetro y no dolorosos. Se ha descrito afectación de ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares, submandibulares, axilares, hiliares, mediastinales, para-aórticos, retroperitoneales e inguinales. El diagnóstico de la ER-IgG4 por medio de biopsia de ganglio linfático es difícil debido a que no presentan el mismo grado de fibrosis que otros órganos afectados. Histopatológicamente, los ganglios linfáticos afectados pueden entrar dentro de 5 categorías: enfermedad de Castleman-like (tipo I), hiperplasia folicular (tipo II), expansión interfolicular (tipo III), transformación progresiva de centros germinales (tipo IV) y pseudotumor inflamatorio-like (tipo V).^{6,44}

Corazón

La afectación del corazón en la ER-IgG4 es sumamente rara, con tan solo algunos casos descritos en las grandes cohortes (Tabla 1) y en casos reporte. La manifestación más reportada es en pericardio presentándose como derrame pericárdico, pericarditis constrictiva o tamponade cardíaco.⁴⁵ Se ha reportado la afectación de las arterias coronarias en forma de periarteritis o debido a pseudotumores localizados alrededor de dichas arterias; la presentación más común es en forma de síndrome coronario agudo, pero se han descrito casos de muerte súbita.⁴⁷⁻⁵⁰ Otra presentación de la ER-IgG4 en el corazón es en forma de pseudotumores intracardiacos localizados en vena cava, aurícula izquierda o en el tracto de salida del ventrículo derecho, presentándose con síncope y trastornos de conducción.^{51,52}

Aorta y arterias

En el caso de la aorta, las manifestaciones incluyen aneurismas y disecciones (Figura 1).⁶ Dado que aproximadamente del 2-15% de todos los aneurismas aórticos son característicamente inflamatorios, se estima que del 1-6% de los mismos son por ER-IgG4.⁵³ La afectación de la aorta torácica se manifiesta principalmente como aneurisma y raramente como disección. Las arterias en las cuales se ha confirmado su afección por ER-IgG4 son: aorta torácica, aorta abdominal (frecuentemente porción infrarenal), arteria carótida común izquierda, subclavia izquierda, mesentérica superior, esplénica, iliaca común, iliaca interna y coronarias.⁵³

Característicamente el proceso inflamatorio predomina en la adventicia de los vasos, por lo que la extensión a la media es posible aunque poco frecuente. En comparación con otras formas de aortitis, la ruptura aneurismática es rara, debido probablemente al engrosamiento de la pared arterial.⁵³

Enfermedad respiratoria relacionada a IgG4

La ER-IgG4 en el pulmón y la pleura se manifiesta con una gran diversidad de hallazgos clínicos y radiográficos. La lesión característica en la Tomografía Axial Computarizada

(TAC) de tórax es la presencia de engrosamiento del paquete broncovascular, mostrando la tendencia de la enfermedad a afectar el curso de los bronquios y los vasos sanguíneos. Otros hallazgos radiográficos son la presencia de nódulos pulmonares, opacidades en vidrio despulido, derrame pleural, engrosamiento pleural, placas pleurales, bronquiectasias y enfermedad pulmonar intersticial. Esta última suele tener el patrón de la neumonía intersticial no específica, pero puede presentarse como una neumonía usual con imágenes en panal de abeja.^{6,54,55} Algunos casos de pseudotumores pulmonares que previamente se consideraban idiopáticos actualmente son considerados parte de la ER-IgG4.⁵⁶ Los hallazgos citológicos en casos de derrame pleural secundaria a ER-IgG4 son las presencia de células plasmáticas y eosinófilos.⁵⁷ La enfermedad respiratoria relacionada a IgG4 puede manifestarse con o sin la afectación de otros órganos. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentarse con tos, disnea, hemoptisis, dolor torácico o falla respiratoria aguda.⁵⁸ Recientemente se propusieron criterios diagnósticos específicos para esta manifestación de la ER-IgG4.⁵⁹

Mediastino

La ER-IgG4 en el mediastino se manifiesta con la entidad llamada mediastinitis fibrosante o fibrosis mediastinal, y varios casos de fibrosis mediastinal considerados idiopáticos actualmente se consideran parte de la ER-IgG4. Sin embargo continúa siendo una manifestación poco común de la enfermedad. El tejido fibroinflamatorio en el mediastino frecuentemente ocasiona la compresión de estructuras vitales. El principal diagnóstico diferencial a considerar es la fibrosis mediastinal secundaria a histoplasmosis.^{32,57}

Páncreas

La pancreatitis autoinmune se divide en tipo 1 (pancreatitis esclerosante linfoplasmática) y tipo 2 (pancreatitis ducto-céntrica idiopática). Solo la pancreatitis autoinmune tipo 1 es considerada parte de la ER-IgG4.⁶⁰ La presentación clínica más común de la pancreatitis autoinmune es la ictericia obstructiva, inducida en parte por colangitis esclerosante relacionada a IgG4 concomitante, o por efecto compresivo en las vías biliares producido por pseudotumores en la cabeza del páncreas. La mitad de los casos pueden desarrollar diabetes mellitus secundaria. La diferenciación con cáncer pancreático es de suma importancia para evitar cirugías innecesarias.⁶ Radiológicamente la pancreatitis autoinmune puede tener un patrón difuso, focal o multifocal. Lo más común es la afectación difusa manifestándose como un crecimiento pancreático en forma de salchicha, con pérdida de la lobulación, provocando estrechamiento de los vasos sanguíneos adyacentes y de la porción intrahepática del conducto biliar común. El conducto pancreático principal presenta estrechamiento difuso con o sin dilatación leve e irregular. La presencia de un halo delgado hipodenso o hipointenso (signo del halo) alrededor del páncreas es útil para diferenciar pancreatitis autoinmune de neoplasias como linfoma; dicho halo en la tomografía computada es muy específico para el diagnóstico (Figura 3).^{61,62} La presencia de estrechamiento irregular y difuso del conducto pancreático

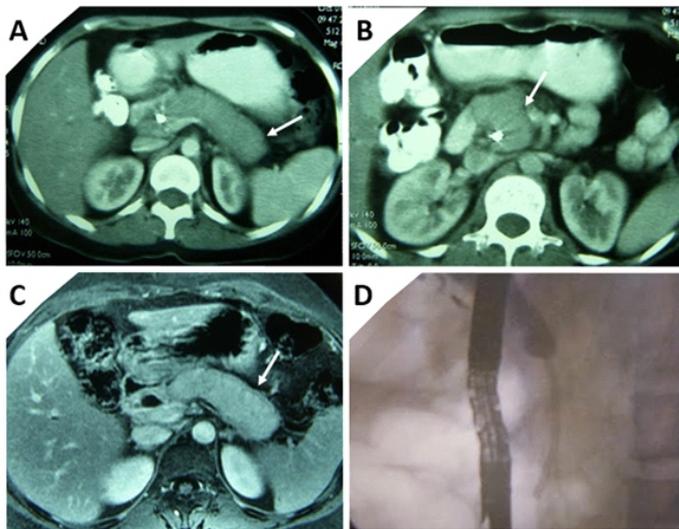


Figura 3. TAC de abdomeno contrastada en cortes axiales (A, B) donde se observa el típico crecimiento difuso del páncreas ("páncreas en salchicha") y el halo de hipotenuación peripancreático (flechas), sobretodo en la cabeza del páncreas en una paciente de 47 años con pancreatitis autoinmune relacionada a IgG4. Se observa una endoprótesis biliar que había sido colocada por sospecha de cáncer de páncreas. (C) Resonancia magnética de abdomeno donde se observa la imagen característica de páncreas en salchicha y el "signo del halo" (flecha). (D) CPRE donde se observa estenosis larga de la vía biliar distal a nivel de la región pancreática.

principal en la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) o en la colangiopancreatografía por resonancia magnética también es muy específica de pancreatitis autoinmune. Los patrones de afectación focal o multifocal suelen presentarse como lesiones pseudotumorales en las diferentes partes del páncreas.⁶ Existen varios criterios diagnósticos para pancreatitis autoinmune, unos de los más utilizados son los criterios de HISORT, los cuales incluyen la combinación de histología pancreática (H), estudios de imagen (I), serología (S) (concentraciones séricas de IgG4), otras manifestaciones extrapancreáticas (O) y la respuesta a glucocorticoides (R).^{60,63}

En población mexicana se ha reportado que la pancreatitis autoinmune tipo 1 se presenta a más temprana edad que lo reportado en otras series y con una baja prevalencia de elevación de IgG4 séricas, además de que los síntomas de presentación suelen ser dolor abdominal y pérdida de peso y existir una mayor frecuencia de pancreatitis aguda recurrente.¹⁵

Vías biliares y vesícula biliar

La pancreatitis autoinmune tipo 1 suele acompañarse de colangitis esclerosante relacionada a IgG4 y también se presenta como ictericia obstructiva y dolor abdominal inespecífico.⁶⁴ Aún es controversial si la afectación del conducto biliar intrapancreático asociado a pancreatitis autoinmune deba considerarse como una manifestación biliar de la ER-IgG4 o si dichas estenosis se deben solo a la compresión del páncreas inflamado (Figura 3). La colangitis esclerosante relacionada a IgG4 debe diferenciarse de la colangitis esclerosante primaria y del colangiocarcinoma. Ni las concentraciones de IgG4 ni los hallazgos en imagen pueden descartar dichos diagnósticos diferenciales con seguridad, por lo que es recomendable siempre la realización de una biopsia transpapilar endoscópica.⁶ La colecistitis

relacionada a IgG4 puede ocurrir concomitante con colangitis esclerosante relacionada a IgG4. Se puede encontrar engrosamiento difuso leve de la pared de la vesícula biliar en estudios de imagen en pacientes asintomáticos o engrosamiento focal de gran tamaño en cuyo caso debe de descartarse cáncer de vesícula biliar.^{61,62,61}

Hígado

Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático son encontradas comúnmente en pacientes con pancreatitis autoinmune y prácticamente todas las biopsias hepáticas realizadas en estos pacientes presentan algún cambio histopatológico e infiltrado de células plasmáticas IgG4+. Estos cambios histopatológicos asociados con pancreatitis autoinmune se denominan "hepatopatía por IgG4".⁶⁵

Actualmente se considera que el pseudotumor inflamatorio hepático variedad linfoplasmacítica como una manifestación de la ER-IgG4.⁶⁶ Puede manifestarse como masas hepáticas únicas o múltiples y usualmente el abordaje diagnóstico se centra en descartar otras patologías como abscesos y neoplasias, sobre todo cuando el pseudotumor es la única o primera manifestación de la ER-IgG4. En ultrasonido los pseudotumores se observan como masas hipo o hiperecóticas septadas; en la TAC simple como masas hipodensas en comparación al parénquima hepático y en la TAC contrastada se observan diversos patrones de realce (Figura 1). En resonancia magnética suelen ser hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia.⁶⁵⁻⁶⁷

Recientemente se propuso que un pequeño porcentaje de casos con hepatitis autoinmune con infiltración de células plasmáticas IgG4+ y una excelente respuesta al tratamiento con glucocorticoides; dicha entidad se denominó hepatitis autoinmune asociada a IgG4.⁶⁸ Aún no está establecido si dicha entidad en una variedad de la hepatitis autoinmune clásica o una manifestación de la ER-IgG4.⁶⁵

Tracto digestivo

La afectación gastrointestinal de la ER-IgG4 se caracteriza macroscópicamente como engrosamiento marcado de la pared del esófago y del estómago, pseudotumores en estómago, duodeno o colon, esofagitis y colitis. Los síntomas de presentación incluyen disfagia, pérdida de peso, estrechamientos esofágicos recurrentes, dolor abdominal y diarrea.^{5,69}

Mesenterio

Se han considerado algunos casos de mesenteritis esclerosante como manifestaciones localizadas de ER-IgG4 debido a que histopatológicamente muestran algunas características similares, incluso cumpliendo criterios histopatológicos para ER-IgG4. Sin embargo, la mayoría de los pacientes reportados tenían niveles de IgG4 séricos normales y ninguna otra manifestación orgánica, por lo que algunos autores sugieren que más que una manifestación de la ER-IgG4 se trata de un imitador.⁷⁰ Sin embargo, en la cohorte de pacientes con ER-IgG4 del *Massachusetts General Hospital* y en la cohorte española, varios casos con afectación mesentérica asociadas a otras manifestaciones orgánicas

fueron reportadas (Tabla 1), por lo que la mesenteritis esclerosante sí puede ser una manifestación de la ER-IgG4. La mesenteritis esclerosante parece originarse a partir de la raíz mesentérica y el síntoma inicial suele ser dolor abdominal. En la TAC contrastada se observa como una masa hipodensa encapsulando y estenotando los vasos mesentéricos; un hallazgo en la TAC que ayuda a diferenciar la mesenteritis esclerosante de otros procesos como linfoma o carcinomatosis es el “signo del anillo de grasa”, que consiste en la preservación de la densidad grasa alrededor de los vasos mesentéricos. El proceso fibrosante puede estar continuo con una pancreatitis autoinmune o llegar a juntarse con fibrosis retroperitoneal y evolucionar hasta comprometer órganos vitales con la necesidad de resecciones quirúrgicas.^{6,58,61}

Riñón

En el riñón, la nefritis tubulointersticial (NTI) es la afectación más frecuente de la enfermedad. Cuando involucra el glomérulo la nefropatía membranosa (NM) es la forma principal de presentación; aunque se han descrito casos de nefropatía IgA, vasculitis IgA, glomerulonefritis membranoproliferativa y glomerulonefritis proliferativa endocapilar con semilunas.⁷¹ Es raro encontrar enfermedad limitada al riñón en ER-IgG4 y generalmente se acompaña de afectación de otros órganos, típicamente pancreatitis autoinmune tipo 1. Se considera que aproximadamente hasta 25% de los pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 tienen enfermedad renal concomitante.⁷² Una característica distintiva cuando existe NTI asociada es la profunda hipocomplementemia.⁷³

La incidencia de la NTI está reportada hasta en el 16% de los pacientes con ER-IgG4. Generalmente no se presenta aislada y coexiste con manifestaciones multiorgánicas hasta en un 96%.⁷¹ Su presentación es frecuentemente como una lesión renal aguda o una enfermedad renal crónica progresiva y/o una masa renal por estudio de imagen.⁷⁴

La NM es la forma glomerular más frecuente de la enfermedad, presente hasta en el 10% de los casos de NTI.⁷¹ Aunque la nefropatía membranosa primaria se asocia con el anticuerpo contra el receptor PLA₂ (subtipo IgG4), éste no se encuentra en relación con la ER-IgG4.⁷³

Puede existir también afectación renal por uropatía obstructiva en forma de fibrosis retroperitoneal por IgG4, pielitis crónica esclerosante, pseudotumor ureteral inflamatorio o la prostatitis por IgG4.⁷¹

El diagnóstico incluye una combinación de imagen, hallazgos serológicos e histopatológicos, así como de involucro renal. De estos, los hallazgos por imagen son el componente más importante ya que usualmente son las primeras anormalidades identificadas. Basados en su localización se pueden definir tres tipos: parénquima renal, pelvis renal y lesiones perirrenales. De estas, las lesiones parenquimatosas son las más frecuentemente encontradas por imagen. Y dentro de las lesiones en parénquima, los nódulos múltiples sobresalen como hallazgos sobre el nódulo simple o las lesiones infiltrativas en parche. Los nódulos se caracterizan por estar en corteza, ser pequeños y redondos (Figura 1).⁷² Existen criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Japonesa de Nefrología para el diagnóstico de

enfermedad renal asociada a IgG4.⁷⁵

Retroperitoneo

La fibrosis retroperitoneal idiopática es una condición rara que se estima afecta a uno de cada 100,000 personas. Recientemente, esos casos idiopáticos se han asociado con la ER-IgG4 y actualmente se considera como etiología de hasta dos terceras partes de los casos “idiopáticos”.^{73,76} La fibrosis retroperitoneal es de las principales manifestaciones de la ER-IgG4 (hasta en un 32%), y fue descrita en 1905 y reportada por Ormond en la literatura en 1948 (de ahí la denominación como enfermedad de Ormond).⁵³

Manifestado en forma de periaortitis crónica, incluye fibrosis retroperitoneal asociada a IgG4, aortitis abdominal asociada a IgG4 y fibrosis perianeurismal asociada a IgG4. Por imagen, la afección retroperitoneal es típicamente no difusa y se presenta como masas que afectan la aorta, riñones o uréteres.⁷⁶

Próstata

Representa una de las manifestaciones de la ER-IgG4-RD recientemente descritas, con reportes de casos en la literatura.⁷⁷ Las manifestaciones de la ER-IgG4 en próstata incluyen síntomas de tracto urinario inferior, con diferenciales que incluyen hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. Existe evidencia limitada para determinar cuál zona es la más afectada. Se presenta con atrofia acinar en la mayoría de los casos descritos, lo anterior posiblemente explica los niveles bajos de antígeno prostático encontrados.⁷⁸ El diagnóstico es hecho frecuentemente cuando se trata la afección por ER-IgG4 en otro órgano y los síntomas prostáticos desaparecen súbitamente.⁷⁷

Piel

Los dermatólogos pueden ser consultados para evaluar distintas lesiones cutáneas asociadas a ER-IgG4, entre las que se encuentran: nódulos pruriginosos, pápulas y pústulas similares a rosácea, xantogranulomas, pápulas y nódulos similares a la hiperplasia angiolinfoidea con eosinofilia, y presentaciones similares a linfomas cutáneos. Las lesiones cutáneas se han documentado principalmente en tórax, cuello, cuero cabelludo, aurícula, área postauricular, área submandibular y en arco zigomático. Características comunes en la afectación cutánea en ER-IgG4 son: localización cerca de las principales áreas afectada por la ER-IgG4, infiltración por células plasmáticas IgG4+ y eosinófilos en dermis y tejido celular subcutáneo, aparición de las lesiones posterior al inicio de otras manifestaciones sistémicas, coexistencia de linfadenopatía asociada a IgG4.^{79,80} Un porcentaje de casos de pseudolinfomas cutáneos y de plasmocitosis cutánea son considerados actualmente como una manifestación cutánea de ER-IgG4.^{81,82}

Otros órganos

Otros órganos que raramente se han reportado afectados en la ER-IgG4 son encías, cuerdas vocales, amígdalas, faringe, hipofaringe, anillo de Waldeyer, mamas, ovarios, útero, vejiga, uretra, testículo, región paratesticular, uraco, bazo, y hueso.^{11,83-85}

Relación con alergias y atopía

En un porcentaje considerable de paciente con ER-IgG4 se han reportado manifestaciones alérgicas como rinitis alérgica, pólipos nasales, sinusitis crónica, asma, conjuntivitis, obstrucción nasal y rinorrea. Además, varios pacientes refieren un historia previa de alergia previo al inicio y al diagnóstico de la ER-IgG4, que en las diversas series se reporta entre 20-60%.^{6,17} Recientemente, Della Torre y colaboradores analizaron la noción de que la prevalencia de atopía en la ER-IgG4 es alta, encontrando atopía en 31% de los pacientes de su cohorte, similar a la prevalencia en la población general de Estados Unidos.⁸⁶

Relación con otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias

Como en otras enfermedades autoinmunes, es esperable que la ER-IgG4 pueda coexistir con otras condiciones. Sin embargo, al presente no se ha confirmado la asociación de ninguna enfermedad autoinmune o inflamatoria con la presencia de ER-IgG4. En algunas series se han reportado coexistencia de dichas enfermedades con ER-IgG4 en 7-16% de los pacientes, sobretodo previo al diagnóstico de ER-IgG4. Dentro de las entidades reportadas se encuentra: enfermedades tiroideas autoinmunes, trombocitopenia inmune, sarcoidosis, artritis reumatoide, miastenia gravis, nefropatía por IgA, síndrome antifosfolípidos, vasculitis asociada a ANCA y espondilitis anquilosante.^{7,14,16}

Relación con neoplasias

Se ha sugerido que la pancreatitis autoinmune tipo 1 y la ER-IgG4 se asocian a diversas neoplasias debido a numerosos reportes de caso, aunque continúa siendo controversial.⁸⁷ En las grandes series de ER-IgG4 se han reportado que de 6-12% de los pacientes desarrollan alguna neoplasia sólida o hematológica posterior al diagnóstico de ER-IgG4, siendo la más común el cáncer de pulmón.^{7,16,87} Sin embargo, un estudio japonés concluyó que la ER-IgG4 no se asocia con una incidencia incrementada de neoplasias malignas.⁸⁷

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de la ER-IgG4 es complejo y se basa en la coexistencia de hallazgos clínicos, laboratoriales e histopatológicos, ninguno de los cuales es patognomónico. La enfermedad se sospecha en aquellos pacientes con inflamación o crecimiento de uno o más órganos o tejidos sin otra explicación aparente. Cuatro anormalidades laboratoriales proveen las pistas iniciales para el diagnóstico de ER-IgG4: eosinofilia periférica, hipergammaglobulinemia, niveles elevados de IgE séricos e hipocomplementemia. Niveles séricos elevados de IgG4 se utilizaron anteriormente para identificar los primeros casos de ER-IgG4, sin embargo existen ciertas limitaciones que impiden utilizarlas para fines diagnósticos. Los estudios de imagen continúan siendo importantes dentro del abordaje diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico definitivo sigue dependiendo del estudio histopatológico. Se recomienda biopsiar el órgano afectado más accesible y en el que el

procedimiento conlleve menor riesgo de complicaciones.⁸⁸ Otra opción es reanalizar las biopsias de órganos realizadas por otros motivos o por otras sospechas diagnósticas.⁶ A este respecto, un estudio realizado en un hospital universitario mexicano encontró una prevalencia de hallazgos histopatológicos probables o compatibles con ER-IgG4 en 24% de las biopsias referidas a patología por otras sospechas diagnósticas.⁸⁹

Patología

El diagnóstico definitivo de la ER-IgG4 se lleva a cabo mediante histopatología. Los hallazgos histopatológicos son similares en todos los órganos afectados. Las tres características histopatológicas principales son la infiltración linfoplasmácica, la flebitis obliterante y la fibrosis estoriforme. Los linfocitos y las células plasmáticas que constituyen el infiltrado son policlonales. Otro hallazgo común es la infiltración por eosinófilos, que en algunos casos extremos puede parecer una organopatía eosinofílica. La infiltración por neutrófilos es rara; otros hallazgos como necrosis, y cambios granulomatosos y/o xantogranulomatosis son atípicos y sugieren otros diagnósticos. La presencia de fibrosis es un requisito para el diagnóstico histológico; la fibrosis se presenta con un patrón único a esta enfermedad denominado "estoriforme", el cual se caracteriza por fibras de colágena distribuidas radialmente que parecen entretorse en el tejido. La lesión venosa característica es la flebitis obliterante, que consiste en la obliteración parcial o total de las venas de mediano calibre por el infiltrado inflamatorio. Algunos hallazgos histopatológicos específicos a ciertos órganos son la presencia de arteritis obliterativa e infiltración neutrofilica focal en los pulmones, la ausencia de fibrosis estoriforme en glándulas lacrimales y en ganglios linfáticos y la baja frecuencia de flebitis obliterativa en las glándulas salivales, glándulas lacrimales, ganglios linfáticos y riñones.⁹⁰

Una característica importante de la enfermedad es la infiltración tisular por células plasmáticas IgG4+ detectados por inmunohistoquímica, incluso cuando los niveles séricos de IgG4 son normales. Dicho infiltrado suele ser difuso y el número de células plasmáticas IgG4+ debe ser interpretado de acuerdo al tejido analizado; por ejemplo, para sialadenitis el punto de corte es de al menos 100 células por campo de poder, pero en el páncreas se permite al menos 50 células por campo de poder para realizar el diagnóstico. El índice de células plasmáticas IgG4+/IgG+ debe de ser superior a 40%.⁹⁰

Niveles séricos de IgG4

Niveles séricos de IgG4 > 135 mg/dl es el punto de corte para considerar ER-IgG4, y mientras mayores sean dichos niveles la posibilidad de afectación multiorgánica es más probable.⁵ Las concentraciones elevadas de IgG4 séricas no son suficientemente sensibles ni específicas para el diagnóstico de ER-IgG4. Las concentraciones séricas de IgG4 son útiles como método de tamizaje, pero constituyen un pobre marcador diagnóstico. Cerca de 20% de los pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1 tienen concentraciones séricas de IgG4 dentro de parámetros

normales.⁶ En cambio, en series mexicanas de pancreatitis autoinmune tipo 1, el 80% de los pacientes tenían niveles séricos de IgG4 normales.¹⁵ En la cohorte más grande de pacientes con ER-IgG4, 21 pacientes (9%) de 235 pacientes tenían niveles séricos de IgG4 dentro de parámetros normales, por lo que no se debe descartar la enfermedad ante unos niveles séricos de IgG4 normales. Además, niveles elevados de IgG4 séricas se han identificado en 4-10% de pacientes sanos y controles enfermos, incluyendo pacientes con cáncer pancreático. Para incrementar la especificidad diagnóstica se puede utilizar la relación IgG4/IgG total o IgG1, que con cortes de >10% y >24% respectivamente, sugieren ER-IgG4.⁶

Otros hallazgos laboratoriales

En los pacientes con ER-IgG4 activa cerca del 50% y 40% se presentan con elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva respectivamente.¹¹ Además de la presencia de IgG4 elevadas, hasta el 50% de los pacientes presenta elevación de otras subclases de IgG.¹¹

La presencia de atopia, alergias, eosinofilia periférica y elevación sérica de IgE se ha documentado en una proporción de pacientes con pancreatitis autoinmune tipo 1. En pacientes con ER-IgG4 se ha observado elevación de niveles de IgE en 35% de los pacientes y la presencia de eosinofilia periférica en el 27%.⁸⁶

Se ha identificado hipocomplementemia en el 25% de los pacientes con ER-IgG4, sobre todo en aquellos con afectación renal, pulmonar, aórtica y de glándulas submandibulares; dichos paciente también presentan concentraciones elevadas de otras subclases de IgG como IgG1, IgG2 e IgG3. El mecanismo por el cual se produce la depleción de los niveles de complemento aún no se conoce.¹¹ La hipocomplementemia se ha relacionado con mayor actividad de la enfermedad, sobre todo en pacientes con afectación renal.⁹¹

Estudios recientes indican que los pacientes con ER-IgG4 tienen elevaciones importantes de plasmablastos IgG4+ circulantes, incluso en pacientes con IgG4 séricas normales, y se han sugerido como biomarcadores potenciales para el diagnóstico, respuesta a tratamiento, y para determinar cuándo reiniciar tratamiento en recaídas.⁹²

Imagen

Los estudios de imagen tienen un papel importante en el abordaje diagnóstico. Algunos hallazgos imagenológicos pueden considerarse diagnósticos sin necesidad de estudio histopatológico, por ejemplo en el caso de la afectación pancreática. Sin embargo, los hallazgos en otros órganos son menos específicos y la biopsia es necesaria.⁶ Los estudios de imagen (ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética, colangiografía resonancia magnética y ultrasonido endoscópico) son frecuentemente en donde se identifican las lesiones pseudotumorales propias de la ER-IgG4, muchas veces como hallazgos incidentales.^{5,7} La tomografía por emisión de positrones/tomografía computada con 18F-fluorodeoxiglucosa (18F-FDG PET/CT) se ha identificado como una herramienta muy útil en la identificación de órganos afectados, en el monitoreo de la respuesta a

tratamiento y para guiar tratamiento intervencionista en la ER-IgG4.⁹³ La selección de la modalidad a utilizarse debe basarse en los órganos que se están evaluando y la disponibilidad y experiencia con dichas modalidades.⁹¹

En un paciente que ya tiene el diagnóstico de ER-IgG4 y posteriormente se encuentran lesiones en otros órganos por medio de estudios de imagen, se puede adjudicar que dichas lesiones son secundarias a la ER-IgG4 prescindiendo del estudio histopatológico si presentan características radiológicas descritas en otros estudios (inflamación difusa del páncreas, engrosamiento del paquete broncovascular, irregularidades tumorales en el riñón) o si las lesiones tumorales responden a glucocorticoides.^{54,62,72,94}

Criterios diagnósticos

Se han desarrollado criterios diagnósticos para la ER-IgG4, que comúnmente se denominan criterios de Umehara los cuales se muestran en el Cuadro 2.⁹⁵ Independientemente de las anteriores definiciones, siempre se recomienda realizar biopsia del órgano afectado si es técnicamente posible y no hay contraindicaciones, con el objetivo de excluir neoplasias malignas, con la excepción de la pancreatitis autoinmune tipo 1, en la cual los estudios de imagen y serológicos pueden establecer el diagnóstico.^{5,91}

Previo al desarrollo de los criterios de Umehara se habían propuesto criterios diagnósticos para cuatro manifestaciones órgano específicas de la ER-IgG4: pancreatitis autoinmune tipo 1, colangitis esclerosante relacionada a IgG4, enfermedad de Mikulicz, y enfermedad renal relacionada a IgG4.⁶ Actualmente también existen criterios diagnósticos para la enfermedad oftálmica y respiratoria relacionada a IgG4.^{23,59}

El algoritmo diagnóstico propuesto por Umehara y colaboradores se muestra en la **Figura 4**. Cabe destacar que los criterios de Umehara no toman en cuenta estudios de imagen para el diagnóstico de ER-IgG4.⁹⁵

Diagnóstico diferencial

La naturaleza multisistémica de la ER-IgG4 conlleva un diagnóstico diferencial extenso, que incluye otras enfermedades sistémicas como síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis con poliangiitis eosinofílica, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Rosai-Dorfman y enfermedad de Castleman

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de la ER-IgG4 de Umehara y cols.

(1) Criterio clínico:

Presencia de masa o inflamación, localizada o difusa en uno o más órganos;

(2) Criterio hematológico:

Presencia de niveles elevados de IgG4 séricas > 135 mg/dl;

(3) Criterio histopatológico:

1. Infiltración tisular linfoplasmacítica y fibrosis,
2. >10 células plasmáticas IgG4+ por campo de poder y relación de células plasmáticas IgG4+/IgG+ >40%.

Diagnóstico definitivo: (1) + (2) + (3)

Diagnóstico probable: (1) + (3)

Diagnóstico posible: (1) + (2)

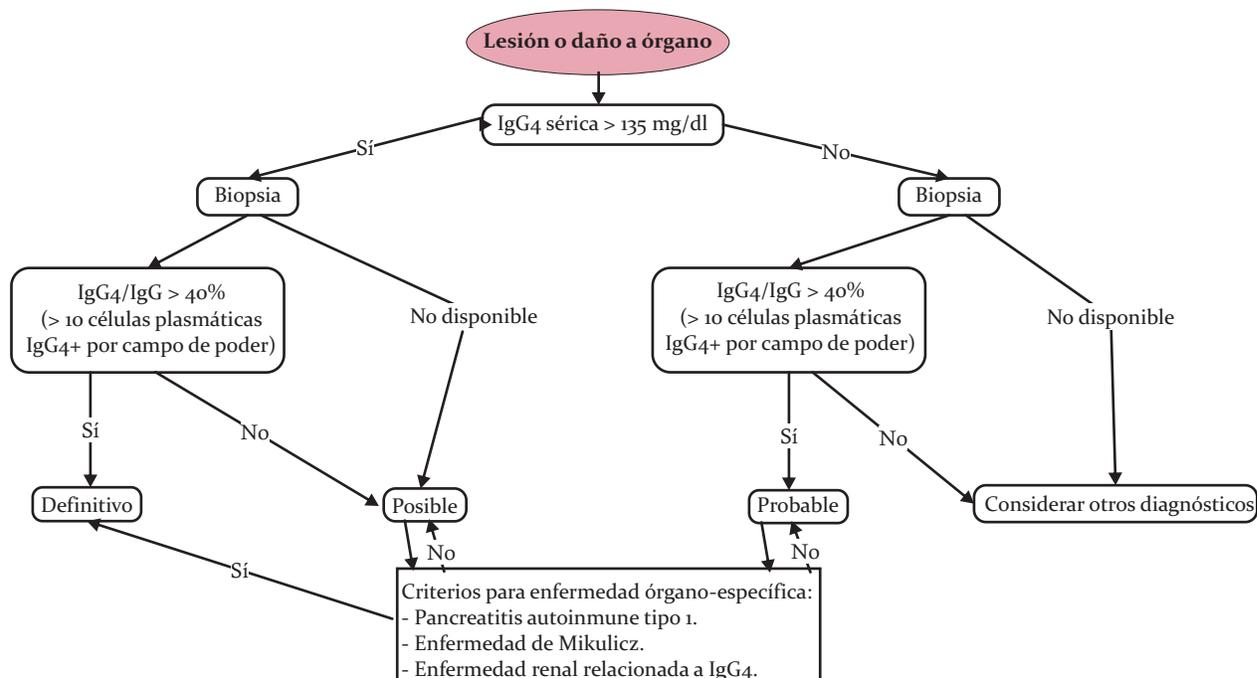


Figura 4. Algoritmo diagnóstico para la ER-IgG4, adaptado de Umehara y col.

multicéntrica, además de tumores benignos y malignos, particularmente linfomas, e infecciones crónicas. El diagnóstico diferencial dependerá de los órganos y tejidos afectados.^{5,6}

Tratamiento

Varias modalidades de tratamiento para la ER-IgG4 se han reportado, incluyendo resección quirúrgica de los tejidos afectados, tratamiento con corticosteroides sistémicos, inmunosupresores “ahorradores de esteroides”, y agentes biológicos, sin embargo no se han realizado hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados. En 2015 se publicó el primer consenso internacional sobre el manejo y tratamiento de la ER-IgG4.⁹¹

Se recomienda tratar a todos los pacientes sintomáticos con ER-IgG4 sintomática y/o evidencia laboratorial o radiológica que sugiera disfunción orgánica, especialmente y de manera urgente ante las siguientes manifestaciones: aortitis, fibrosis retroperitoneal, estenosis biliares proximales en colangitis esclerosante, nefritis tubulointersticial, paquimeningitis, pancreatitis autoinmune y pericarditis. En algunas manifestaciones asintomáticas se puede adoptar una conducta expectante, por ejemplo en linfadenopatía sintomática y crecimiento leve de glándulas submaxilares. El tratamiento también se recomienda con fines cosméticos, por ejemplo en afectación periorbital y de glándulas submandibulares.⁹¹

El uso de glucocorticoides se recomienda como agentes de primera línea para la inducción a la remisión en todos los pacientes con ER-IgG4 activa sin tratamiento, a menos que existan contraindicaciones para su uso. Se recomienda prednisona a una dosis de 30-40 mg/día, en algunos casos ajustado al peso corporal o a la agresividad del caso, con un

duración mínima de 2 a 4 semanas, con posterior descenso gradual. Una recomendación del régimen de descenso es disminuir 10 mg cada 2 semanas hasta los 20 mg/día, mantener dicha dosis por otras dos semanas y continuar el descenso de 5 mg cada 2 semanas hasta suspender. El objetivo de la terapia de inducción es suspender los glucocorticoides a los 3 a 6 meses del inicio del tratamiento, sin embargo, algunos expertos japoneses recomiendan continuar con dosis bajas hasta 3 años.⁹¹

La mayoría de los expertos recomiendan agregar agentes ahorradores de esteroides cuando las dosis de glucocorticoides no pueden disminuirse debido a actividad de la enfermedad persistente. En algunas circunstancias incluso pueden agregarse temprano durante el tratamiento de inducción con el objetivo de continuarse como terapia de mantenimiento, especialmente en aquellos casos en los cuales las recaídas se asocian a daño orgánico irreversible. Se han utilizado diversos agentes, entre los que se encuentran azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexate, tacrolimus y ciclofosfamida, con respuestas variables de eficacia.⁹¹

Recientemente un estudio abierto prospectivo apoyó las observaciones obtenidas en estudios retrospectivos que indicaban que la depleción de células B con rituximab constituía un tratamiento efectivo en ER-IgG4, incluso sin tratamiento con glucocorticoides concomitante. Un ensayo clínico aleatorizado será necesario para definir el uso óptimo y determinar el rol exacto de la depleción de células B en ER-IgG4.⁹⁶ Sin embargo, expertos de países de Europa y Norteamérica recomiendan la utilización de rituximab como estrategia para suspender el tratamiento con glucocorticoides o en casos refractarios a tratamientos de primera línea.⁹¹

No existe actualmente un parámetro o marcador que por sí solo identifique la respuesta al tratamiento. La herramienta

utilizada para medir la actividad de la enfermedad es el IgG4-Related Disease Responder Index, el cual fue extrapolado del Birmingham Vasculitis Activity Score utilizado en las vasculitis asociadas a ANCA.⁹⁷

Posterior al tratamiento de inducción a remisión algunos pacientes se benefician del tratamiento de mantenimiento, sobre todo aquellos con alto riesgo de recurrencia (enfermedad multiorgánica, concentraciones altas de IgG4 séricas, afectación de los conductos biliares proximales) y con manifestaciones que pongan en peligro la función del órgano o tejido. El tratamiento de mantenimiento consiste en dosis bajas de glucocorticoides (por ejemplo: prednisona 2.5-5 mg/día), inmunosupresores o rituximab. La duración óptima del tratamiento de mantenimiento no se ha estudiado y debe de individualizarse en cada caso.⁹¹

Las recaídas en la ER-IgG4 se han documentado hasta en el 30% de los casos y deben de manejarse con la reintroducción

de glucocorticoides y el inicio de agentes ahorradores de esteroides.

Conclusiones

La ER-IgG4 es una entidad fascinante que debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones puede ser encontrada por cualquier subespecialidad de la medicina. Es probable que la ER-IgG4 este infra-diagnosticada debido a que fue descrita recientemente y aún no es conocida por muchos médicos, incluyendo patólogos. Al ser una enfermedad imitadora de otras condiciones inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, es necesario que toda la comunidad médica conozca la ER-IgG4 para realizar un diagnóstico oportuno y prevenir el daño severo a los distintos órganos y las secuelas del proceso fibrótico, ya que es una enfermedad que usualmente responde a tratamiento inmunosupresor.

Referencias bibliográficas

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-8.
- Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2811-2.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-4.
- Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The birth day of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmunity Reviews*. 2010. p. 591-4.
- Islam AD, Selmi C, Datta-Mitra A, Sonu R, Chen M, Gershwin ME, et al. The changing faces of IgG4-related disease: Clinical manifestations and pathogenesis. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2015. p. 914-22.
- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2014;6736(14):1-12.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. 2015;94(1354):1-8.
- Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
- Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011;9(1):1.
- Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG-4 related sclerosing disease with rituximab: A novel case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4):549-50.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67(9):2466-75.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(12):1812-9.
- Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2015;1-11.
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Se P, Berthelot J, Papo T, et al. IgG4-Related Systemic Disease Features and Treatment Response in a French Cohort: Results of a Multicenter Registry. 2012;91(1):49-56.
- Bourlon T, Bourlon C, Atisha-fregoso Y, Chablemontero F, Teliz MA, Angeles-angeles A, et al. Clinical and Immunopathologic Profile of Mexican Patients with IgG4 Autoimmune Pancreatitis. 2012;2012:4-7.
- Lo C, Cruces-moreno MT, Prieto-gonza S, Gil J, Fonseca-aizpuru E, Lo M, et al. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. 2015;94(32):1-5.
- Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Original article Clinical characteristics of immunoglobulin G4 related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. 2015;(41):1982-90.
- Tomiyama F, Watanabe R, Fujii H, Kamogawa Y, Fujita Y, Shiota Y, et al. Synovitis in a Patient with IgG4-related Disease. *Intern Med*. 2015;54(11):1427-32.
- Sa H-S, Lee J-H, Woo KI, Kim Y-D. IgG4-related disease in idiopathic sclerosing orbital inflammation. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1493-7.
- Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):806-17.
- Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. IgG4-Related Ophthalmic Disease: Pooling of Published Cases and Literature Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6):1-8.
- Wu A, Andrew NH, McNab AA, Selva D. Bilateral IgG4-related ophthalmic disease: a strong indication for systemic imaging. *Br J Ophthalmol*. 2015;307437.
- Goto H, Takahira M, Azumi A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;1-7.
- Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, Reis P, Oppl B, Zwerina J. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):110.
- Kakudo K, Li Y, Taniguchi E, Mori I, Ozaki T, Nishihara E, et al. IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocr J*. 2012;59(4):273-81.
- Deshpande V, Huck A, Ooi E, Stone JH, Faquin WC, Nielsen GP. Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):725-8.
- Nishihara E, Hirokawa M, Ito M, Fukata S, Nakamura H, Amino N, et al. Graves' disease patients with persistent hyperthyroidism and diffuse lymphoplasmacytic infiltration in the thyroid show no histopathological compatibility with IgG4-related disease. *PLoS One*. 2015;10(7):1-9.
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 2006;16(6):335-40.
- Mavragani CP, Fragoulis GE, Rontogianni D, Kanariou M, Moutsopoulos HM. Elevated IgG4 serum levels among primary Sjögren's syndrome patients: do they unmask underlying IgG4-related disease? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(5):773-7.
- Moteki H, Yasuo M, Hamano H, Uehara T, Usami S. IgG4-related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(5):518-26.
- Yamashita H, Takahashi Y, Ishiura H, Kano T. Hypertrophic Pachymeningitis and Tracheobronchial Stenosis in IgG4-related Disease: Case Presentation and Literature Review. 2011;935-41.
- Peikert T, Shrestha B, Aubry MC, Colby T V, Ryu JH, Sekiguchi H, et al. Histopathologic overlap between fibrosing mediastinitis and IgG4-related disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
- Takagi D, Nakamaru Y, Fukuda S. Otolgic manifestations of immunoglobulin g4-related disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(6):420-4.
- Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW. IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785.
- Schiffenbauer AI, Wahl C, Pittaluga S, Jaffe ES, Hoffman R, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease presenting as recurrent mastoiditis. *Laryngoscope*. 2012;122(3):681-4.
- Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):732-9.
- Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, Bozzolo EP, Briani C, Furlan R, et al. Diagnostic value of IgG4 Indices in IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis. *J Neuroimmunol*. 2014;266(1-2):82-6.
- Inoue D, Zen Y, Sato Y, Abo H, Demachi H, Uchiyama A, et al. IgG4-related perineural disease. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.
- Ohyama K, Koike H, Iijima M, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, et al. IgG4-related neuropathy: a case report. *JAMA Neurol*. 2013;70(4):502-5.
- Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: A new addition to the hypophysitis spectrum. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. p. 1971-80.
- Sosa GA, Bell S, Christiansen SB, Pietrani M, Glerian M, Loto M, et al. Histologically confirmed

- isolated IgG4-related hypophysitis: two case reports in young women. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2014;2014:140062.
42. Sakai T, Kondo M, Yoshii S, Tomimoto H. IgG4-related disease that presented cranial, cervical, lumbar and sacral hypertrophic pachymeningitis associated with infundibulo-hypophysitis. *Clin Neurol*. 2014;54(8):664-7.
 43. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(2):161-72.
 44. Cheuk W, Chan JKC. Lymphadenopathy of IgG4-related disease: An underdiagnosed and overdiagnosed entity. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(4):226-34.
 45. Yanagi H, Yamazaki I, Shimizu S, Himeno H, Suzuki SI, Masuda M. Constrictive pericarditis caused by immunoglobulin G4-related disease. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3).
 46. Atallah PC, Kassir A, Powers S. IgG4-related disease with effusive-constrictive pericarditis, tamponade, and hepatopathy: A novel triad. *Int J Cardiol*. 2014;176(2):516-8.
 47. Hourai R, Miyamura M, Tasaki R, Iwata A, Takeda Y, Morita H, et al. A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarthritis and luminal stenosis. *Heart Vessels*. Springer Japan; 2016;2-6.
 48. Tajima M, Nagai R, Hiroi Y. IgG4-Related Cardiovascular Disorders. 2014;4:287-95.
 49. Patel NR, Anzalone ML, Buja LM, Elghetany MT. Sudden cardiac death due to coronary artery involvement by IgG4-related disease: a rare, serious complication of a rare disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(6):833-6.
 50. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1987;106(1):19-26.
 51. Kouzu H, Miki T, Mizuno M, Kimura Y, Muranaka A, Yuda S, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the heart. Overlap with IgG4-related disease? *Circ J*. 2014;78(4):1006-8.
 52. Song C, Koh MJ, Yoon YN, Joung B, Kim SH. IgG4-related sclerosing disease involving the superior vena cava and the atrial septum of the heart. *Yonsei Med J*. 2013;54(5):1285-8.
 53. Zen Y, Kasashima S, Inoue D. Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(4):212-8.
 54. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251(1):260-70.
 55. Choi IH, Jang SH, Lee S, Han J, Kim TS, Chung MP. A case report of IgG4-related disease clinically mimicking pleural mesothelioma. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(1):42-5.
 56. Bhagat P, Bal A, Das A, Singh N, Singh H. Pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor and IgG4-related inflammatory pseudotumor: A diagnostic dilemma. *Virchows Arch*. 2013;463(6):743-7.
 57. Goag EK, Park JE, Lee EH, Park YM, Kim CY, Lee JM, et al. A case of extensive IgG4-related disease presenting as massive pleural effusion, mediastinal mass, and mesenteric lymphadenopathy in a 16-year-old male. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(4):396-400.
 58. Martínez-de-Alegria A, Balaeto-González S, García-Figueiras R, Bermúdez-Naveira A, et al. IgG4-related Disease from Head to Toe. *RadioGraphics*. 2015;35(7):2007-25.
 59. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig*. 2016;54(2):130-2.
 60. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):39-51.
 61. Al Zahrani H, Kyoung Kim T, Khalili K, Vlachou P, Yu H, Jang HJ. IgG4-related disease in the abdomen: A great mimicker. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2014;35(3):240-54.
 62. Sahani D V, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. 2004;233(2):345-52.
 63. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
 64. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. *J Gastroenterol*; 2016;
 65. Perricone G. Hepatic involvement in IgG4-related disease: IgG4-hepatopathy and IgG4-autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):268-268.
 66. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2007;20(8):884-94.
 67. Mulki R, Garg S, Manatsathit W, Miick R. IgG4-related inflammatory pseudotumor mimicking a hepatic abscess impending rupture. *BMJ Case Rep*. 2015;bcr2015211893.
 68. Yada N, Kudo M, Chung H, Watanabe T. Autoimmune hepatitis and immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *Dig Dis*. 2013;31(5-6):415-20.
 69. Woo CG. IgG4-Related Disease Presented as a Mural Mass in the Stomach. 2015;1:1-10.
 70. Avincal MO, Otani K, Kanzawa M, Fujikura K, Jimbo N, Morinaga Y, et al. Sclerosing mesenteritis: A real manifestation or histological mimic of IgG4-related disease? *Pathol Int*. 2016;(1):n/a-n/a.
 71. Baltar-martin JM, García-monteavaro C, Manzano TV, Parejo-garcía L. Afectación renal de las enfermedades relacionadas con IgG4. 2015;7:1-10.
 72. Seo N, Kim JH, Byun JH, Lee SS, Kim HJ, Lee MG. Immunoglobulin G4-related kidney disease: A comprehensive pictorial review of the imaging spectrum, mimickers, and clinicopathological characteristics. *Korean J Radiol*. 2015;16(5):1056-67.
 73. Terumi Kamisawa, Yoh Zen, Shiv Pillai JHS. IgG4-Related Disease. *Lancet*. 2014;94(15):e680.
 74. Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease - A review. *Pathol Res Pract*. Elsevier GmbH; 2015;211(10):707-11.
 75. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(5):615-26.
 76. Stone JR. Aortitis, peri-aortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(1):88-94.
 77. Hart P a., Smyrk TC, Chari ST. IgG4-related prostatitis: A rare cause of steroid-responsive obstructive urinary symptoms. *Int J Urol*. 2013;20(1):132-4.
 78. Bourlon MT, Sanchez-Avila M, Chable-Montero F, Arceo-Olaiz R. IgG4-Related Autoimmune Prostatitis: Is It an Unusual or Underdiagnosed Manifestation of IgG4-Related Disease? *Case Rep Urol*. 2013;2013:295472.
 79. Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol*. Nature Publishing Group; 2013;26(4):523-32.
 80. Lowe GC, Bogner RR, el-Azhary RA, Gonzalez-Santiago TM, Kindle SA, Lehman JS, et al. Cutaneous manifestations of immunoglobulin G4-related disease: What dermatologists need to know. *Int J Dermatol*. 2015;54(4):377-82.
 81. Iwata Y, Mizoguchi Y, Takahashi M, Tanaka B, Kuroda M, Yagami A, et al. Case of immunoglobulin G4-related skin disease: Possible immunoglobulin G4-related skin disease cases in cutaneous pseudolymphoma only by immunohistochemical analysis. *J Dermatol*. 2013;40(12):998-1003.
 82. Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):959-67.
 83. Cheuk W, Chan ACL, Lam W-L, Chow S-M, Crowley P, Lloyd R, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(7):1058-64.
 84. Bianchi D. IgG4-related disease: what urologists should know. *Int Urol Nephrol*.; 2016;
 85. Maruyama S, Sato Y, Taga A, Emoto I, Shirase T, Haga H. Immunoglobulin G4-related disease presenting as bilateral ovarian masses and mimicking advanced ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;1-6.
 86. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(2):269-72.
 87. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53(3):171-6.
 88. Stone JH, Brito-Zer?n P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. p. 927-39.
 89. Alejandro D, Oostdam H Van, Jaimes T, Martínez-martínez MU, Oros-ovalle C, Abud-mendoza NAC. Enfermedades relacionadas con IgG4, diagnóstico histopatológico retrospectivo. Prevalencia en un hospital universitario. 2015;11(6):335-9.
 90. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-92.
 91. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. 2015;67(7):1688-99.
 92. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(1):1-6.
 93. Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y. Characterizing IgG4-related disease with 18 F-FDG PET / CT: a prospective cohort study. 2014;1624-34.
 94. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol*; 2010;76(2):228-38.
 95. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30.
 96. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, . 2015;1171-7.
 97. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol*. 2012;2012.

Afectación osteoarticular en tuberculosis: A propósito de un caso

Polanco-Cruz Julissa, González-Díaz Verónica, Martínez-Bonilla Gloria, Cerpa-Cruz Sergio, Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón y Chávez-Barba Óscar Armando.

Autor para correspondencia

Polanco-Cruz Julissa, Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Teléfono celular: (044) 33 1670 3373
Contacto al correo electrónico: juli1717pc@gmail.com

Palabras clave: Mal de Pott, tuberculosis, tuberculosis articular.

Keywords: Articular tuberculosis, Pott disease, tuberculosis.



Afectación osteoarticular en tuberculosis: A propósito de un caso

Polanco-Cruz J^a, González-Díaz V^a, Martínez-Bonilla G^a, Cerpa-Cruz S^a, Gutiérrez-Ureña SR^a, Chávez-Barba OA^b

Resumen

La infección por tuberculosis puede presentarse con una amplia gama de manifestaciones del sistema músculo-esquelético, dentro de las que figuran: mal de Pott, artritis tuberculosa, osteomielitis, dactilitis y la enfermedad de Poncet. Presentamos un caso clínico con antecedentes de tuberculosis pulmonar que inicia con afectación osteoarticular a nivel axial y periférico.

Palabras clave: *Mal de Pott, tuberculosis, tuberculosis articular.*

Osteoarticular Involvement in Tuberculosis: A Case Report

Abstract

Infection due to tuberculosis can be presented by a wide range of manifestations of the musculoskeletal system. Those seen: Pott disease, tuberculous arthritis, osteomyelitis, dactylitis and Poncet's disease. We report a case with a history of pulmonary tuberculosis and subsequently presents axial and peripheral osteoarticular involvement.

Key words: *Articular tuberculosis, Pott disease, tuberculosis.*

a. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

b. Servicio de Radiología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Polanco-Cruz Julissa, Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Celular: (044) 3316703373
Contacto al correo electrónico: juli1717pc@gmail.com

Introducción

La afectación osteoarticular en tuberculosis (TB) es frecuente pero representa un diagnóstico complejo en la práctica clínica. Esta infección afecta cualquier hueso siendo la localización vertebral la más común.¹ Mientras que las articulaciones más afectadas son: las coxofemorales, las sacroilíacas, rodillas, tobillos, codos y muñecas.^{1,2} Presentamos el caso de un paciente con TB diseminada que presentó como manifestación extrapulmonar, afectación osteoarticular (Mal de Pott, artritis tuberculosa, osteomielitis, dactilitis y sacroileítis).

Presentación de caso

Se trata de masculino de 35 años de edad, usuario de drogas intravenosas desde los 25 años de edad, antecedente de haber estado recluso durante 9 meses y convivencia con tosedores crónicos. Quien inició 7 años previos con monoartritis de la rodilla derecha, sin recibir atención. Un año y medio posterior fue hospitalizado por cuadro de: fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso de aproximadamente 10 kg donde se diagnosticó TB pulmonar por baciloscopias y estudios de imagen, sólo recibió tratamiento durante 1 mes con antifímicos primarios.

Un año después presentó nuevamente cuadro de fiebre, lumbalgia de características inflamatoria, poliartritis asimétrica (muñeca derecha y rodilla derecha) y dactilitis (2^{do}, 3^{er} y 5^o dedo de la mano derecha) (Figuras 1 y 2).

Se realizó citológico de líquido sinovial de rodilla derecha en el que se reportó: cuenta de leucocitos de 4,160 con un

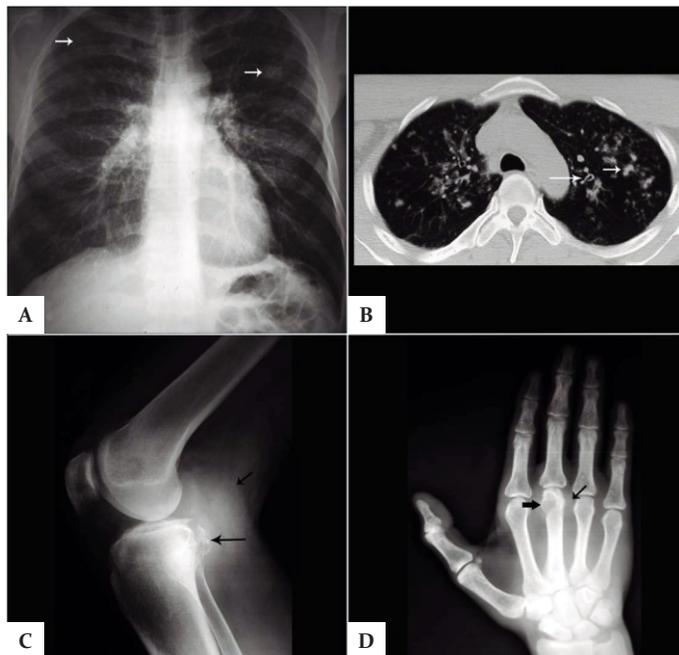


Figura 1. (A) Radiografía simple de tórax donde se observa infiltrado micronodular bilateral el cual es confluyente sobre el lado izquierdo y predomina hacia el lóbulo superior (flechas blancas cortas). (B) Tomografía simple de tórax ventana pulmonar donde se confirma infiltrado, engrosamiento peribronquial (flecha blanca larga). (C) Radiografía lateral de rodilla donde se muestra erosión de la esquina tibial posteromedial (flecha negra larga) acompañada de edema de tejidos blandos (flecha negra corta). (D) Radiografía antero-posterior de mano donde se muestra zona de erosión y radiolucidez del borde radial de la cabeza del tercer metacarpiano (flecha negra gruesa) acompañada también de edema de tejidos blandos (flecha negra corta).

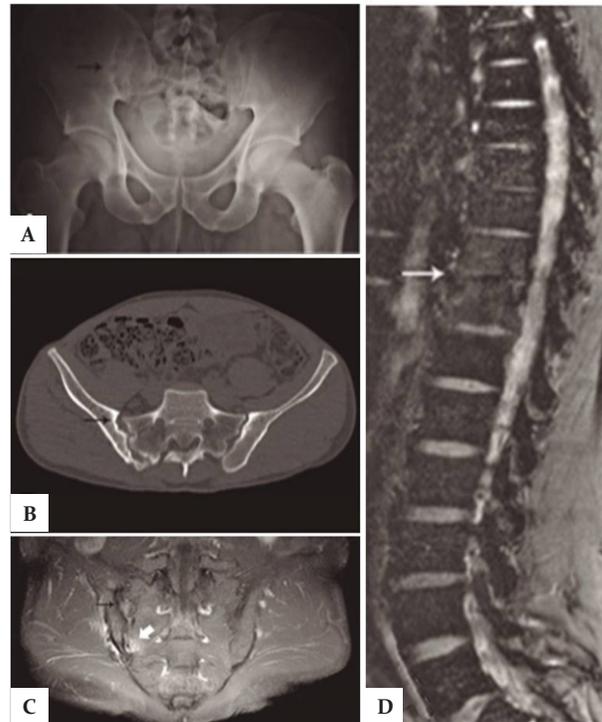


Figura 2. (A) Radiografía simple de cadera donde se observa amplia zona de erosión con remodelación ósea de la articulación sacroilíaca derecha sobre su borde ilíaco (flecha negra corta), lo cual se corrobora en tomografía con ventana para hueso (B) donde se hace más evidente la esclerosis en este sitio; en la resonancia magnética en corte coronal oblicuo potenciada en T1 con saturación grasa y aplicación de gadolinio (C) posterior al tratamiento se corrobora la esclerosis descrita, sin embargo, también se muestra zona de sacroileítis en la porción inferior de la articulación (flecha blanca gruesa). Resonancia magnética en T2 con saturación grasa sagital (D) donde se observa disminución en la señal del disco intersomático D10-D11 acompañado de hiperintensidad de los platillos vertebrales adyacentes (flecha blanca delgada), lo cual pudiera corresponder con incipiente espondilitis, aunque cabe destacar que en este caso no se muestra componente de tejidos blandos.

diferencial de 40% de mononucleares y 60% de polimorfonucleares. En los exámenes séricos se reportó factor reumatoide negativo, hemoglobina de 9.44 g/dL, leucocitos totales de: 5.92 miles/ μ L, neutrófilos de 4.88 miles/ μ L, linfocitos de 0.72 miles/ μ L y monocitos de 1.27 miles/ μ L. Velocidad de sedimentación globular de 29 mm/h y proteína C reactiva de 41.1 (<10 mg/L). Por los hallazgos clínicos se realizaron estudios de imagen por lo que se concluyó diagnóstico de espondiloartritis axial y periférica, por lo que se inició tratamiento con sulfasalazina 3 g/día, metotrexate 15 mg/semana, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y prednisona 10 mg/día en esquema de descenso progresivo; pero el paciente no presentó mejoría. El cultivo del líquido sinovial fue negativo para bacterias aeróbicas y anaeróbicas. Por la sospecha clínica y antecedentes se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido sinovial de rodilla el cual resultó positivo, con lo que reinició tratamiento antifímico; teniendo buena evolución el paciente.

Discusión

La infección por TB puede expresarse con una amplia gama de manifestaciones del sistema músculo-esquelético, como es el caso descrito de nuestro paciente.³ Aproximadamente 10% de los pacientes presentan TB extrapulmonar y la mitad de estos tienen involucro de los huesos y articulaciones; se

presentan como mal de Pott, artritis tuberculosa, osteomielitis, dactilitis y enfermedad de Poncet.⁴

La identificación de pacientes en riesgo es el primer paso para sospechar el diagnóstico, incluye: inmunocomprometidos, aquellos de zonas endémicas de TB, población sin hogar, los expuestos a otra persona con TB conocida, trabajadores de salud, entre otros.¹⁴

El mal de Pott (enfermedad de Pott, TB vertebral o espondilitis tuberculosa) es una forma de presentación de TB extrapulmonar que afecta la columna vertebral, con la formación de un granuloma y afectando con mayor frecuencia las vértebras T8 a L3. Tiene su origen en un foco primario pulmonar (excepcionalmente urogenital), que favorece un foco secundario en la columna vertebral.² La incidencia de esta presentación es de 1-2%.⁵ Los síntomas específicos del mal de Pott son variables, en general, son menos graves y más insidiosos que los que tienen una infección piógena. Los pacientes experimentan comúnmente malestar general, sudoración nocturna, pérdida de peso y fiebre; sin embargo, en infecciones crónicas no tratadas, los pacientes pueden desarrollar deformidad y déficit neurológica; ya que causa destrucción vertebral progresiva que produce dolor continuo, contractura muscular, colapso vertebral, cifosis e incapacidad para la deambulación, hasta avanzar a compromiso neurológico con pérdida de la sensibilidad y parálisis de los miembros inferiores.^{6,14} Aunque la prevalencia exacta de síntomas neurológicos es variable (10 a 61%), los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de déficit neurológico.¹⁴

La afectación sacroiliaca se presenta en el 5-8% de la TB osteoarticular. La afectación exclusiva a este nivel es raro y usualmente es unilateral. También se presenta con dolor lumbar vago. Las radiografías simples son inconclusas. Esta etiología debe entrar al diagnóstico diferencial en dolor lumbar refractario en zonas endémicas. La resonancia magnética es útil en etapas tempranas, la aspiración con agua fina se recomienda y una biopsia es esencial en pacientes con resultados negativos y alta sospecha. La debridación es necesaria cuando no presentan respuesta a tratamiento conservador.^{15,5}

La artritis tuberculosa tiene por origen diseminación de una TB pulmonar o menos frecuentemente, la inoculación directa

a través de la piel. El diagnóstico se basa en la citología, observación directa con tinción para BAAR, cultivos o por PCR. La presencia de bacilos ácido-alcohol resistente en el cultivo del líquido sinovial, se presenta en el 20% de los casos; mientras la determinación de niveles de adenosin de aminasa (ADA) será positiva en 80% de los casos y el estudio histopatológico de la sinovia tiene un rendimiento diagnóstico en el 90% de los casos.⁷

La incidencia de dactilitis/tenosinovitis tuberculosa representa únicamente el 4% de todas las TB extrapulmonares, afectando principalmente a niños y en muñecas y manos.^{8,9}

La enfermedad de Poncet (PD) se caracteriza por artritis que afecta principalmente a las grandes articulaciones como rodillas, tobillos, codos y muñecas, sin afectación axial. Ésta resuelve semanas después de la terapia antituberculosa sin tendencia a la cronicidad.¹⁰ Rueda *et al* describieron las características clínicas de 198 casos reportados con PD. Las articulaciones afectadas más comunes fueron tobillos (63.3%), rodillas (58.8%), muñecas (29.1%) y los codos (23.1%). El 40% se presentó con oligoartritis, 27.6% con poliartritis y el 24.6% con monoartritis.¹¹⁻¹³

Todas estas manifestaciones responden al tratamiento antifímico, en casos refractarios es necesario investigar la implicación de micobacterias atípicas.¹³ La cirugía puede ser necesaria en caso de inestabilidad axial con compromiso neurológico y destrucción articular periférica.⁵

Conclusión

El caso aquí reportado presentó lumbalgia, artritis periférica y dactilitis. Estas afecciones, pueden confundirse con un diagnóstico de espondiloartritis axial y periférica de manera inicial pero refractaria a tratamiento convencional de AINE, sulfasalazina y metotrexate; por lo que concluimos ser muy juiciosos en la sospecha de TB ante un paciente residente de una área endémica para TB y otros riesgos de inmunosupresión con presencia de poliartritis. La sintomatología vaga e inicio insidioso conduce a un retraso en el diagnóstico, en el manejo médico adecuado y subsecuentemente causando compromiso articular importante.

Referencias bibliográficas

- Cepero Morales RJ, Martínez Larrate JP, Sosa Almeida M, Molinero Rodríguez C. Osteoartritis tuberculosa. *RevMed* 1998;37(3):190-94.
- Aguado García JM. Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias. En: *Medicina Interna. Enfermedades producidas por micobacterias*. Barcelona: Masson 2002:1789-97.
- Silva I, Mateus M, Branco J. Poncet's disease: a symmetric seronegative polyarthritis with enthesopathy refractory to therapy. *ACTA REUMATOL PORT* 2012;37:192-195.
- Holoshitz J, Drucker I, Yaretzky A et al. T lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet* 1986;305:309.
- Robert Dunna, Alexander van der Horst, Sebastian Lippross: Tuberculosis of the spine – Prospective neurological and patient reported outcome study. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2015;96:101.
- Frias Salcedo JA, Gutiérrez Bautista AE, Santiago Tipac G. Tuberculosis vertebral múltiple. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *RevMexOrtop Traum* 2000;14(4):360-365.
- Poncet A. De la polyarthrite tuberculeuse déformante ou pseudo-rhumatisme chronique tuberculeux. *Congr Fr Chir* 1897:732.
- Sara C, Carmela P, Rosário S, António S. Tuberculous Arthritis – Accidental self-inoculation in a health professional. *Galicia Clin* 2012;73(4):169-170.
- A García López, E Moro Rodríguez, L López-Durán Stern. Tuberculous Dactylitis. *Revista de Ortopedia y Traumatología* 1998; 42(6): 427-429.
- Juan C. Rueda, Marie-Francoise Crepy, Rubén D. Mantilla. Clinical features of Poncet's disease. From the description of 198 cases found in the literature. *ClinRheumatol* 2013;32:929-935.
- De la Torre-González D, Góngora-López J. Mal de Pott. Diagnóstico y tratamiento del paciente. *Rev Hosp Jua Mex* 2006;73(3):96-100.
- Sara C, Carmela P, Rosário S, António S. Tuberculous Arthritis – Accidental self-inoculation in a health professional. *Galicia Clin* 2012;73(4):169-170.
- Guilland W. Mycobacterial and fungal Joint And Bone Diseases: In *Rheumatology Secret*, 3 ed, Mosby Inc. and El Sevier Inc, Philadelphia Phi EeUu. 2015.
- Murray, Michael R. MD; Schroeder, Gregory D. MD; Hsu, Wellington K. MD, Granulomatous Vertebral Osteomyelitis: An Update, *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*: September 2015 - Volume 23 - Issue 9 - p 529-538.
- Jatin Prakash MBBS, MS (Ortho), DNB, Sacroiliac tuberculosis e A neglected differential in refractory low back pain e Our series of 35 patients, *Journal of clinical orthopaedics and trauma* 5 (2014) 146 e 153.

Lupus eritematoso sistémico en paciente con miastenia gravis posterior a timectomía: Reporte de caso y revisión de la literatura

Navarro-Blackaller Guillermo, Martin-Nares Eduardo, Blanco-Ornelas Luis Humberto, Flores-Alatorre Guadalupe, Cárdenas-Saenz Omar, Ramírez-Ochoa Sol, Zaragoza-Valdez Doris L. y Cerpa-Cruz Sergio.

Autor para correspondencia

Navarro-Blackaller Guillermo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.
Teléfono celular: (044) 3310884749
Contacto al correo electrónico: greenavarroblackalle@hotmail.com

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, timectomía, timoma.

Keywords: Myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, thymectomy, thymoma.



Lupus eritematoso sistémico en paciente con miastenia gravis posterior a timentomía: Reporte de caso y revisión de la literatura

Navarro-Blackaller G^a, Martín-Nares E^a, Blanco-Ornelas LH^a, Flores-Alatorre G^a, Cárdenas-Saenz O^a, Ramírez-Ochoa S^a, Zaragoza-Valdez DL^b, Cerpa-Cruz S^b

Resumen

La coexistencia de miastenia gravis y lupus eritematoso sistémico es poco común; aún más rara es la aparición de lupus eritematoso sistémico posterior a la realización de timentomía en una paciente con miastenia gravis. Se describe el caso de una paciente femenina de 21 años de edad conocida con diagnóstico de miastenia gravis, que 3 años posteriores a la realización de timentomía, presentó un cuadro de artritis poliarticular simétrica, eritema malar, alopecia, anemia hemolítica, linfopenia, hipocomplementemia, así como presencia de anticuerpos antinucleares, por lo que se integró el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Se presenta además una revisión entre la asociación de timentomía y desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes con miastenia gravis, así como la descripción de otros casos reportados.

Palabras clave: *Lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, timentomía, timoma.*

Systemic Lupus Erythematosus in a patient with Myasthenia Gravis after thymectomy: A case report and literature review

Abstract

Myasthenia gravis coexisting with systemic lupus erythematosus is uncommon; even more unusual is the development of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis after thymectomy. Here, we report the case of a 21-year old female patient with myasthenia gravis who presented 3 year after thymectomy with symmetric polyarticular arthritis, malar rash, alopecia, hemolytic anemia, lymphopenia, hypocomplementemia and presence of antinuclear antibodies, the diagnosis of systemic lupus erythematosus was made. We also discuss the reported literature about the association of thymectomy with the development of systemic lupus erythematosus in patients with myasthenia gravis.

Key words: *Myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus, thymectomy, thymoma.*

a. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

b. Servicio de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

Navarro-Blackaller Guillermo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Hospital 278, Col. El Retiro, C.P. 44328, Guadalajara, Jalisco, MX.

Teléfono celular: (044) 3310884749

Contacto al correo electrónico: greenavarroblackalle@hotmail.com

Introducción

La asociación de Miastenia Gravis (MG) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ya ha sido descrita, principalmente en jóvenes, con periodos de remisión y exacerbación, presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) así como afectación asociada de timo, ya sea por hiperplasia o timoma. La timentomía es una opción terapéutica común en el tratamiento de la MG sistémica, estudios previos han descrito el desarrollo de trastornos autoinmunes en pacientes con MG varios meses y hasta años después de la timentomía. El desarrollo de LES en pacientes con MG después de la timentomía es raro y ha sido objeto de reportes de caso, desde el primero descrito en 1963 por Alarcón Segovia.¹ A continuación se describe a una paciente femenina de 21 años con diagnóstico de MG y timoma, a quien se realizó timentomía previa a sesiones de plasmaferesis y 3 años posteriores desarrolló LES.

Presentación de caso

Presentamos el caso de una mujer de 21 años, que presentó un cuadro de artralgiyas y artritis poliarticular, simétrica, de 2 meses de evolución, con afectación de articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales, codos y rodillas, acompañado de alopecia, eritema malar, fenómeno de Raynaud y *livedo reticularis*. Contaba con diagnóstico de MG 3 años previos al cuadro, anticuerpos contra receptores de acetilcolina (AChR) positivos y estudios electrofisiológicos compatibles, además de un timoma, razón por la cual fue sometida a timentomía, que cursó sin complicaciones; con 3 sesiones de plasmaferesis previas al evento quirúrgico al mes del diagnóstico de MG, estudio histopatológico fue negativo a malignidad, con características B1 acorde a la OMS, tuvo un tratamiento posterior de piridostigmina 120 mg cada 6 horas, con buen control. A la exploración física presentaba flogosis en las articulaciones mencionadas y palidez mucotegumentaria. Sus exámenes laboratoriales iniciales destacaban, anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 5.97 g/dL (N = 12.20-18.10), prueba de Coombs directa positiva (4+), haptoglobinas bajas, leucopenia de 3,970/ μ L (N= 4600-10200) linfopenia de 1,220/ μ L, velocidad de sedimentación globular de 120 mm/h (N= <10) y proteína C reactiva de 14 mg/dL (N= <10). Las radiografías de las articulaciones no mostraron cambios ni erosiones. Se le realizaron estudios inmunológicos que reportaron: ANA 1:1280 con patrón mixto moteado fino/homogéneo, anti-dsDNA de 158 (N= negativo), además de anticuerpos anti-RNP de 1:280 (N= negativo), anticoagulante lúpico negativo; con anticuerpos anti-cardiolipina, IgG, IgM y anticuerpos anti beta-2-glicoproteína IgG dentro de parámetros normales, además de proteínas del complemento C3 y C4 bajas. El resto de los laboratoriales, incluyendo el examen general de orina, no mostró alteraciones.

Con lo anterior se integró el diagnóstico de LES de acuerdo a criterios de la ACR (Colegio Americano de Reumatología por sus siglas en inglés) (eritema malar, artritis, linfopenia, anemia hemolítica, ANA positivos, Anti-dsDNA positivos) coexistiendo con MG. Se inició manejo con pulsos de

corticoides mostrando una respuesta favorable, se continuó su manejo con hidroxicloroquina y azatioprina para inmunomodular ambas enfermedades.

Discusión

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune poco común causada por auto anticuerpos contra proteínas de la unión neuromuscular, receptor nicotínico de la acetilcolina (AChR), músculo tirosina quinasa específica (MuSK) o de la lipoproteína de baja densidad proteína relacionada con el receptor 4 (LRP4). Su inicio está influenciado por la edad y género de manera bimodal, las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia por debajo de los 50 años, mientras que hombres son de forma ligera más frecuentemente afectados en edades tardías (mayores de 50 años). Aproximadamente el 5% de la población con MG está afectada por uno o más trastornos autoinmunes, con un riesgo de 13-22% de presentar un segundo trastorno autoinmune comparado con población sin MG. En una revisión sistemática, la enfermedad tiroidea autoinmune fue la más frecuentemente asociada, con presencia de hasta 10% en los pacientes con MG, mientras que LES se presenta entre el 1% y 8%.¹⁻⁴

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune caracterizado por la producción de autoanticuerpos, depósitos de inmunocomplejos, con blanco a múltiples órganos, predominio en mujeres y de inicio temprano. La coexistencia de LES a otro trastorno autoinmune es más frecuente asociándose con otras enfermedades de tejido conectivo principalmente artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípidos, poliomiositis/dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias intestinales y vasculitis.⁴⁻⁷

El timo juega un papel importante para varios subgrupos de MG; el 15% de todos los pacientes con MG tienen un timoma, sin embargo hasta el 85% pueden presentar un grado de hiperplasia en el timo. Los pacientes con MG y timoma siempre tienen anticuerpos anti-AChR. Esto refleja que la transformación del timo ya sea hiperplásica o neoplásica, se involucra en el inicio de la respuesta autoinmune y la subsecuente producción de anticuerpos AChR. Por el contrario, la presencia de anticuerpos MuSK en el subgrupo timoma-MG es extremadamente raro, y se presume que el timo no está implicado en la patogénesis de la MuSK-MG. Los timomas se pueden presentar asociados a múltiples enfermedades de las cuales tienen una alta frecuencia los trastornos autoinmunes (45%). En una muestra de cerca de 600 pacientes con timoma, el 71% tuvo una condición asociada, el 44% de ellos tuvo MG, 21% presentó citopenias, el 17% presentó neoplasias, 6% hipogammaglobulinemia, 5% poliomiositis y 2% LES. Los pacientes que cursan con MG y timoma son aún susceptibles a desarrollar trastornos autoinmunes después de la timentomía, destacando LES.^{4,8-10}

La coexistencia de LES y timoma es del 1.2%-2.5%, estos casos presentan títulos altos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y anticardiolipinas, esto puede reflejar la pérdida de la función del timo al regular el control de las

Tabla 1. Casos de lupus eritematoso sistémico posterior a timentomía en pacientes con miastenia gravis

Autores	N	Sexo	Edad de inicio de MG (años)	Diagnóstico de LES post timentomía	Ac relacionados con LES	Manifestaciones de LES	Tratamiento	Ac anti-AChR
Alarcon Segovia (1963)	1	F	11	4 años	--	Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas, renales, serositis	Bromuro de neostigmina, corticoides y cloroquina	--
Mizon (1979)	2	F	38/30	7 años / 2 años	ANA	Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas, serositis	Corticoides, piridostigmina	Positivos
Abbruzzese (1979)	1	F	40	7 años	ANA	Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas, serositis	Corticoides, piridostigmina	Positivos
Calabrese (1981)	1	M	18	3 años	ANA	Alteraciones hematológicas, serositis, renales	Corticoides, piridostigmina, azatioprina	Positivos
Le Loet (1986)	1	F	29	10 años	ANA, Anti-dsDNA	Artritis, cutáneas, alteraciones hematológicas, renales	--	Positivos
Laukaitis (1989)	1	F	27	10 años	ANA, Anti-dsDNA	Artritis, alteraciones hematológicas, complemento bajo, neurológicas, renales	Corticoides, piridostigmina	Positivos
Grinlinton (1991)	1	F	23	19 años	ANA, Anti-dsDNA	Artritis, alteraciones hematológicas, complemento bajo, neurológicas	Corticoides, piridostigmina	Positivos
G. Vaiopoulos (1994)	2	F	27/20	10 años / 12 años	ANA, Anti-dsDNA/ANA, Anti-dsDNA, Anti-RNP	Artritis, alteraciones hematológicas, cutáneas	Corticoides, piridostigmina, Azatioprina	Positivos
Mi-Jeong Park (2004)	2	F	36/34	3 meses / 13 años	ANA, Anti-dsDNA/ANA, Anti-dsDNA y Anti-CLP	Artritis, alteraciones hematológicas, complemento bajo	Piridostigmina, corticoides, hidroxiclороquina	Positivos
Hyder A Omar (2010)	1	F	13	3 años	ANA, Anti-dsDNA	Alteraciones hematológicas, complemento bajo, cutáneas, renal, serositis	Piridostigmina, corticoides, hidroxiclороquina ciclofosfamida (nefritis lúpica)	Positivos
Presente caso (2016)	1	F	21	3 años	ANA, Anti-dsDNA, Anti-RNP	Actividad hematológica, articular, cutánea, hipocomplementemia	Corticoides, hidroxiclороquina, azatioprina	Positivos

N: número; MG: miastenia gravis; LES: lupus eritematoso sistémico; Ac: anticuerpos; Ac anti-AChR: anticuerpos anti-receptor de acetilcolina; F: femenino; M: masculino, ANA: anticuerpos anti-nucleares; Ac anti-dsDNA: anticuerpos anti DNA de doble cadena; Ac anti-RNP: anticuerpos anti-ribonucleoproteína; Ac anti-CLP: anticuerpos anti-cardiolipinas.

células T, predisponiendo a una activación de las células B y la producción de autoanticuerpos.

Desde el primer caso reportado en 1963 por Alarcón Segovia de aparición de LES en pacientes con MG posterior a timentomía, se han reportado varios casos en los cuales el LES se presenta de forma similar, pero con una gran variación en el período entre la timentomía y el diagnóstico de LES (Tabla

1).^{8,10-14}

El timo es esencial para la maduración y mantenimiento de las células del sistema inmune, siendo regulado por factores humorales desde la infancia hasta la pubertad. Las distintas asociaciones entre timoma y enfermedades autoinmunes incluyen MG, LES, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, aplasia pura de glóbulos rojos,

anemia perniciosa, pénfigo y enfermedades autoinmunes de la tiroides. El mecanismo por el cual las alteraciones en el timo pueden originar enfermedades autoinmunes no está completamente dilucidado. La mayoría se basan en el supuesto de que el timo puede generar células T maduras; sin embargo, las células T generadas por los timos enfermos se deterioran y por lo tanto pueden ejercer autorreactividad celular, traducándose como una pérdida de la auto-tolerancia asociada al timo y procesos de fuga de células inmaduras.

La evidencia de que la timectomía induce enfermedad autoinmune se basa principalmente en estudios experimentales con animales. Estudios en Nueva Zelanda con modelos murinos muestran el desarrollo de forma espontánea una enfermedad similar al lupus, asociada con la activación policlonal de células B. Cuando se sometió ratones a timectomía, hubo una marcada aceleración de la enfermedad autoinmune, posiblemente debido a la eliminación de la supresión de células T por el timo. Además, la reconstitución de estos ratones con pequeños injertos de timo retrasó el desarrollo de la autoinmunidad. En los pacientes que se sometieron a timectomía por manejo de MG, a largo plazo mostraron una linfopenia leve y la evidencia de la hiperreactividad de las células B. Muchos de estos pacientes presentaron títulos altos de una variedad de autoanticuerpos, incluyendo anti-dsDNA y anticardiolipinas en asociación

con LES y en el caso de cursar con MG y timoma siempre presentan anticuerpos anti-AChR. Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogénesis de LES, mientras que los linfocitos T son críticos en la patogénesis de MG. Se ha sugerido que CXCL13, un activador común de linfocitos B y linfocitos T, puede estar relacionado con la coexistencia de ambas enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que CXCL13 agrava la nefritis lúpica en modelos murinos; en pacientes con MG severa o refractaria a tratamiento en presencia de timoma se han encontrado también correlaciones con CXCL13.^{6,12,15-17}

Conclusión

El papel del timo y la timectomía como desencadenantes de enfermedades autoinmunes no está bien dilucidado. Son pocos los casos reportados en la literatura de aparición de LES posterior a timectomía en pacientes con MG; sin embargo, debe de tenerse en cuenta esta asociación para diagnosticar oportunamente casos de LES en pacientes con MG post-timectomía. Se ha sugerido que la coexistencia de estas dos enfermedades, puede ocasionar un curso más severo de MG, por lo tanto, estos pacientes necesitan un seguimiento más estrecho.

Referencias bibliográficas

1. Alarcon Segovia D, Galbraith RF, Maldonado JE, Howard FM Jr. Systemic lupus erythematosus following thymectomy for myasthenia gravis. Report of two cases. *Lancet*. 1963;2(7309):662-5.
2. Mizon, J.P., Morcamp, D., Lefebvre, P., Froissart, M., Guidicelli, C.P. & Goasguen, J. Associated myasthenia and disseminated lupus erythematosus. A report on two patients and complete review of the published literature. *Ann Med Intern* 1979, 11: 489-500.
3. Abbruzzese, G., Abbruzzese, M., Bacigalupo, A et al. Systemic lupus erythematosus after thymectomy in a patient with myasthenia gravis. *Neurology* 1979, 29: 1436-1437.
4. Calabrese, R.H., Bach, J.F., Currie, T. et al. Development of systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis. Studies of suppressor cell function. *Arch Intern Med* 1981, 141: 253-255.
5. Valesini, G., Pastore, R., De Bernardinis, P.G., Serafini, U., Vincent, A. & Bottazzo, G.F. Appearance of antiacetylcholine receptor antibodies coincident with onset of myasthenic weakness in patient with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983, i: 831.
6. Le Loet, X., Pouyol, F., Lees, O. et al. Lupus erythematosus aigu disseminé survenu après thymectomie pour myasthenie. Etude séquentielle des sous populations lymphocytaires. *Rev Med Intern* 1986, 7: 425-432.
7. Laukaitis, J.P. & Borenstein, D.G. Multiple autoimmune diseases in a predisposed patient. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 119-120.
8. Thorlacius, S., Aarli, J.A., Riise, T., Matre, R. & Johnsen, H.J. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989, 80: 290-295.
9. Grinlinton, F.M., Lynch, N.M. & Hart, H.H. A pair of monozygotic twins who are concordant for myasthenia gravis but became discordant for systemic lupus erythematosus post-thymectomy. *Arthritis Rheum* 1991, 34: 916-919.
10. G. Vaiopoulos. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Postgrad Med J* (1994) 70, 741 - 745.
11. Mi-Jeong Park. Appearance of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Myasthenia Gravis following Thymectomy: Two Case Reports. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 134-6.
12. Sumeet Bhinder, Vikas Majithia, Valee Harisdangkul. Myasthenia gravis and systemic lupus erythematosus: truly associated or coincidental-two case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 555-556.
13. Hyder A Omar. Systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis: a case report and review of the literature. *Clin Exp Nephrol* (2010) 14:272-276.
14. Shahar Shelly1. Thymoma and autoimmunity. *Cellular & Molecular Immunology* (2011) 8, 199-202.
15. Can Ebru Bekircan-Kurt. The Course of Myasthenia Gravis with Systemic Lupus Erythematosus. *Eur Neurol* 2014;72:326-329.
16. Aliona Nacu. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015; 48(6): 362-368.
17. Chang-Fu Kuo, Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1518-1526.

Necrosis cutánea extensa como primera manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario: Reporte de caso y revisión de la literatura

Zaragoza-Valdez Doris L., Gutiérrez-Ureña Sergio Ramón, Bernard-Medina Ana Guilaisne, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica, Cerpa-Cruz Sergio y García-Espinosa Lizbeth Alejandra.

Autor para correspondencia

Zaragoza-Valdez Doris L. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".
Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: dolzava1@gmail.com

Palabras clave: Antifosfolípidos primario, necrosis cutánea, síndrome.

Keywords: Cutaneous necrosis, primary antiphospholipid syndrome.



Necrosis cutánea extensa como primera manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario: Reporte de caso y revisión de la literatura

Zaragoza-Valdez DL, Gutiérrez-Ureña SR, Bernard-Medina G, Martínez-Bonilla GE, González-Díaz V, Cerpa-Cruz S, García-Espinosa LA

Resumen

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se manifiesta clínicamente con trombosis y/o pérdidas fetales recurrentes, también es común presentar anemia autoinmune, manifestaciones neurológicas y en piel. De las manifestaciones en piel, la necrosis cutánea extensa es la menos frecuente. Reportamos el caso de una mujer de 64 años de edad, que presenta necrosis cutánea extensa como primer manifestación de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario, ya que hay pocos casos reportados históricamente.

Palabras clave: Antifosfolípidos primario, necrosis cutánea, síndrome.

Extensive Cutaneous Necrosis as the Principal Manifestation of Primary Antiphospholipid Syndrome: Case Report and Literature Review

Abstract

Primary antiphospholipid syndrome can clinically manifest itself as thrombosis and or recurrent fetal losses as well as the presence of autoimmune anemia, neurologic manifestations and skin involvement. Extensive cutaneous necrosis is the least common of these, so we report the case of a 64 year old female which presents extensive cutaneous necrosis as primary manifestation of primary antiphospholipid syndrome, with few previous reports in history.

Key words: Cutaneous necrosis, primary antiphospholipid syndrome.

Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, MX.

Autor para correspondencia

Zaragoza-Valdez Doris L. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX. Contacto al correo electrónico: dolzava1@gmail.com

Introducción

El Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAF) fue descrito por primera vez en los años 80's, definido como una enfermedad autoinmune multisistémica, caracterizada por eventos trombóticos y/o morbilidad durante el embarazo asociada con presencia de anticuerpos antifosfolípidos como anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico (AL) y anti-B2-glicoproteína I (aB2GPI).¹ Las manifestaciones cutáneas son comunes ya que se presentan hasta en 70% de los casos y pueden ocurrir como la primera manifestación; éstas son lívido reticular, lívido racemosa, úlceras necróticas, gangrena digital, hemorragias en astilla subungueales, trombosis venosa superficial, púrpura, lesiones pseudovasculíticas y necrosis cutánea, de éstas las más frecuente es lívido reticular y la más infrecuente necrosis cutánea (2.1%). Se define tradicionalmente como enfermedad primaria al SAF, cuando no hay evidencia de otra condición patológica (principalmente lupus eritematoso sistémico, otras enfermedades autoinmunes, malignidad, inducida por drogas, enfermedades infecciosas) el subgrupo de SAF primario es ligeramente más prevalente. El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) ocurre cuando hay infartos diseminados en tejidos y órganos desarrollando falla multiorgánica, siendo la causa de <1% de los casos y tiene mortalidad de más del 50%.²

Presentación de caso

Se trata de una paciente femenina de 64 años de edad, originaria y residente de Jalisco, quien se conocía previamente sana, de ocupación ama de casa, con antecedente de tabaquismo durante 25 años, con índice tabáquico de 7.5 paquetes/año, sin antecedentes heredofamiliares relevantes, gineco-obstétricos 9 gestas, todos partos aparentemente sin complicaciones.

Inició su padecimiento una semana previa a su ingreso hospitalario con astenia, diaforesis, cefalea, adenopatías submandibulares, odinofagia, dolor y distensión abdominal; agregándose lesiones difusas violáceo-necróticas, con flictenas y bordes eritematosos en brazo izquierdo de aproximadamente 10 cm que se extendieron por todo el brazo derecho; de forma aditiva aparecieron lesiones de las mismas características en brazo izquierdo, pómulos, pabellones auriculares, glúteos y piernas por lo cual acudió a urgencias. A la exploración física se encontraba en regulares condiciones generales, somnolienta, con presencia de las lesiones antes



Figura 3. Brazo derecho.



Figura 4. Brazo izquierdo.

descritas (Figuras 1 a 9).

Los exámenes de laboratorio mostraron hemoglobina 10.1 g/dL, plaquetas 60,200 cel/uL, leucocitos 3,070 cel/uL, linfocitos 9,66 cel/uL, química sanguínea sin alteraciones, TTP >120 seg, TP 12.8 seg, DHL 279, dímero D >4000 ng/mL, complemento C3 y C4 normales, serologías para Hepatitis B, C y VIH negativas, proteína C reactiva 152, factor reumatoide negativo, amilasa y lipasa normales, examen general de orina con 30 mg de proteínas y 5-10 eritrocitos por campo; crioglobulinas negativas, anticuerpos anticoagulante lúpico (+), anti-B2GPI (-), anticardiolipinas IgG 46.2, IgM 77.1, antinucleares (-). Aspirado de médula ósea: agrupación en *rouleaux* de eritrocitos, hipoplasia de serie granulocítica con curva de maduración anticipada, hiperplasia de serie linfocítica y hemofagocitosis. La biopsia de piel demostró dermis con leve infiltrado inflamatorio linfocitario y neutrofílico rodeando los vasos capilares con paredes engrosadas, infiltradas, parcialmente destruidas con trombos en sus lúmenes. Se descartaron procesos infecciosos y neoplasia maligna. Se concluyó SAF primario y se inició tratamiento con metilprednisolona, anticoagulación y ciclofosfamida, delimitándose las lesiones. Cinco días después presentó nuevas lesiones, datos de insuficiencia arterial distal, delirio hiperactivo, disnea e insuficiencia respiratoria, falla orgánica múltiple y muerte. En la tabla 1 se describen los casos reportados en la literatura y sus principales características.

Discusión

El SAF se manifiesta principalmente con eventos trombóticos recurrentes, pérdidas fetales y trombocitopenia, pero también afecta la piel, además de lívido reticular y tromboflebitis que son las manifestaciones dermatológicas más comunes, también puede presentarse necrosis cutánea extensa como la manifestación menos común. Nuestra paciente se clasificó como SAF con los criterios Sydney,³ debutando con necrosis cutánea la cual es muy rara cuando se



Figura 1. Mejillas.



Figura 2. Pabellón auricular.



Figura 5. Región glútea.



Figura 6. Cara anterior de muslos.

Tabla 1. Casos reportados en la literatura de síndrome antifosfolípidos con necrosis cutánea.

Autor y año	Edad y género	Manifestaciones de SAF	Asociación	Extensión	Serología	Tratamiento
O'Neill 1990	22 F	Debut con necrosis	No	Mejillas, frente, orejas, bullas en brazos, piernas y muslos	aCL	PDN, ASA
Amster 1993	23 F	No	LES, NL	Muslos, piernas	aCL IgG 42, Proteína S 42%	PDN, IgIV, Heparina
Soweid 1995	38 F		VIH	Muslos	aCL IgG 27.8, AL	
I-mingjou 1996	28 F	Debut con necrosis	No	Muslos, piernas, dedos	AL	PDN, CYC, Heparina
Creamer 2000	49 F	Debut con necrosis	Absceso en herida qx	Brazos, hombros, mejillas, nariz	AL, aCL IgG 62	MPN, Anticoagulación, Debridación qx
	50 F	Enfermedad valvular cardiaca	LES, NL post-transplante	Cuello, tórax superior	ANA, Anti-dsDNA, AL, aCL IgG 20	MPN, Anticoagulación
Fiehn 2001	34 F	Raynaud	LES	Brazos y piernas	aCL, AL	PDN, AZT, Heparina, CYC
Rossini 2002	14 F	No	LES		ANA, anti-dsDNA, aCL IgG 69, aCL IgM 112, AL	PDN, ISZ, HCQ, Heparina
	41 M	TVP, TEP	No	Muslos, piernas, pies	aCL IgG e IgM	PDN, Heparina
	60 M	Debut necrosis	No	Brazos, antebrazos, muslos, piernas	AL	PDN, Heparina
	55 F		EMTC	Extremidades superiores e inferiores	aCL IgM	
Lisa M. DiFrancesco 2003	35 F	TVP, parálisis III par, livedo	LES	Muslos	aCL IgG, ANA	Anticoagulación, PDN, HCQ, Injertos de piel
De Souza 2010	37 F	Debut con necrosis	LES, Esquizofrenia	Piernas y antebrazo izquierdo	AL, aCL, ANA	Heparina, MPN, IgIV, HCQ
Rubens Costa 2013	38 M	TVP múltiples, TEP, trombocitopenia	No	Orejas, extremidades superiores e inferiores		Fondaparinux, Plasmaféresis, Rituximab
Zaragoza 2016	64 F	Debut con necrosis	No	Mejillas, pabellones auriculares, glúteos, extremidades superiores e inferiores	AL, aCL	MPD, CYC, Enoxaparina

Anticuerpos anti-cardiolipinas (aCL), Prednisona (PDN), Aspirina (ASA), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Nefritis Lúpica (NL), Inmunoglobulina IV (IgIV), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Anticoagulante Lúpico (AL), Quirúrgico (Qx), Ciclofosfamida (CYC), Metilprednisolona (MPN), Anticuerpos anti-DNA de doble cadena (Anti-dsDNA), Isoniazida (ISZ), Hidroxicloroquina (HCQ), Azatioprina (AZT), Trombosis Venosa Profunda (TVP), Tromboembolia Pulmonar (TEP), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC).

presenta como primera manifestación de SAF primario; existen pocos casos reportados en la literatura por O'Neill, Amster, Soweid, I-mingjou, Creamer, Fiehn, Rossini, DiFrancesco, Rubens Costa, de Souza y de estos pacientes, sólo 6 tenían SAF primario, incluyendo nuestro caso reportado y de estos, 4 debutaron con necrosis.^{4,13} En los casos

reportados los sitios más frecuentes son extremidades inferiores seguidos por brazos, mamas, mejillas y lóbulos de orejas. Una variante fulminante de SAF que se describió por primera vez en 1992 es la catastrófica, en donde la oclusión de pequeños vasos afecta órganos y puede causar falla multiorgánica. El registro internacional de pacientes con



Figura 7. Muslo izquierdo.



Figura 8. Muslo derecho.



Figura 9. Pierna.

CAPS se creó en 2000 por el Foro Europeo de Anticuerpos Antifosfolípidos y contiene más de 208 casos; según este registro el hallazgo de laboratorio más común en CAPS es trombocitopenia (46%), lo que concuerda con la presentación de nuestra paciente, el evento catastrófico fue la primera manifestación en 46% (129 pacientes) y de éstos el 10% tuvieron como primera manifestación la cutánea; de los 46%

de pacientes que debutaron con CAPS el 42% (53 pacientes) murieron durante el episodio.¹⁴

Es necesario sospechar el diagnóstico de SAF con esta manifestación dérmica, ya que los pacientes con lesiones que afectan más del 40% de superficie corporal desarrollan otras complicaciones trombóticas en sistema nervioso central, cardiaco, renal, pulmonar, adrenal, hepático e intestinal.¹⁵

Referencias bibliográficas

1. Cervera R, Piette J, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps T, et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):1019-27.
2. Pinto-almeida T, Caetano M, Sanches M, Selores M. Cutaneous manifestations of antiphospholipid syndrome: A review of the clinical features, diagnosis and management. *Acta Reumatol Port*. 2013;10-8.
3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. England; 2006 Feb;4(2):295-306.
4. Neill AO, Gatenby PA, Mcgaw B, Painter DM. Widespread cutaneous necrosis associated with cardiolipin antibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990;356-9.
5. Amster MS, Conway J, Zeid M, Pincus S. Cutaneous necrosis resulting from protein S deficiency and increased antiphospholipid antibody in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol. American Academy of Dermatology, Inc.*; 1993;29(5 Pt 2):853-7.
6. Soweid AM, Hajar RR, Hewan-Lowe KO, Gonzalez EB. Skin necrosis indicating antiphospholipid syndrome in patient with AIDS. *South Med J. UNITED STATES*; 1995 Jul;88(7):786-8.
7. Jou I. Case Report Widespread Cutaneous Necrosis Associated with Antiphospholipid Syndrome. *Clin Rheumatol*. 1996 Jul;15(4):394-8.
8. Fiehn C, Breitbart A, Germann G. Autologous skin transplantation for widespread cutaneous necrosis in secondary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:908-910.
9. Creamer D, Hunt BJ, Black MM. Widespread cutaneous necrosis occurring in association with the antiphospholipid syndrome: A report of two cases. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1199-203.
10. Rossini J, Roverano S, Graf C, Paira S. Widespread cutaneous necrosis associated with antiphospholipid antibodies: report of four cases. *J Clin Rheumatol*. 2002;8(6):326-31.
11. DiFrancesco LM, Burkart P, Hoehn JG. A Cutaneous Manifestation of Antiphospholipid Antibody Syndrome. *Ann Plast Surg* 2003;51(5):517-22.
12. Costa R, Fazal S, Kaplan RB, Spero J, Costa R. Successful plasma exchange combined with rituximab therapy in aggressive APS-related cutaneous necrosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(SUPPL. 1):79-82.
13. De Souza A, Caprigione ML, Fernandes J. Necrose cutanea extensa como primeira manifestacao da síndrome antifosfolipídica (SAF) secundaria. *Acta Reumatologica Portuguesa* 2010;35:244-248.
14. Aghdashi M, Aghdashi M, Rabiepoor M. Cutaneous necrosis of lower extremity as the first manifestation of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol*. 2015 May;25(3):490-2.
15. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol*. ENGLAND; 1989 Mar;120(3):419-29.

Pancreatitis aguda como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico

Blanco-Ornelas Luis Humberto, Martín-Nares Eduardo, Aguirre-Muñoz Manuel Alejandro, López-Iñiguez Alvaro y Valerdi-Contreras Lorena.

Autor para correspondencia

Luis Humberto Blanco Ornelas. Servicio de Medicina Interna Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico:
mdluisblanco01@gmail.com

Palabras clave: pancreatitis lúpica, pancreatitis aguda, lupus eritematoso sistémico.

Keywords: Lupus related pancreatitis, acute pancreatitis, systemic lupus erythematosus.



Pancreatitis aguda como presentación inicial de lupus eritematoso sistémico

Blanco-Ornelas LH, Martín-Nares E, Aguirre-Muñoz MA, López-Iñiguez A, Valerdi-Contreras L.

Resumen

La pancreatitis como manifestación de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es rara y su frecuencia es menor del 5% en series publicadas en Europa y Estados Unidos. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, laboratoriales y de imagen, así como en la exclusión de otras causas comunes de pancreatitis. El mecanismo por el cual pacientes con LES desarrollan pancreatitis no está totalmente esclarecido, sin embargo, se sostiene que es multifactorial, siendo principalmente por vasculitis y microtrombosis. La pancreatitis lúpica suele acompañarse de actividad moderada a severa del LES y conlleva un peor pronóstico. El diagnóstico oportuno y el manejo con corticoesteroides son fundamentales para una adecuada respuesta. Presentamos el caso de una pancreatitis aguda como presentación inicial de LES.

Palabras clave: pancreatitis lúpica, pancreatitis aguda, lupus eritematoso sistémico.

Acute pancreatitis as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus

Abstract

Pancreatitis as a manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) is rare and rates are less than 5% in published series in Europe and United States. Diagnosis relies on clinical, serological and imaging findings, and the exclusion of other common causes of pancreatitis. The mechanism by which a patient with SLE develops pancreatitis is not fully understood, but it is considered multifactorial, being vasculitis and microthrombosis the main pathogenic mechanisms involved. Lupus pancreatitis commonly presents in patient with moderate to severe SLE activity and portends a worst prognosis. Nonetheless, it is highly responsive to steroids, thus, a timely diagnosis is paramount. We present a case of lupus pancreatitis as the inaugural manifestation of SLE.

Key words: Lupus pancreatitis, acute pancreatitis, systemic lupus erythematosus.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco.

Autor para correspondencia

Luis Humberto Blanco Ornelas. Servicio de Medicina Interna Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico: mdluishblancooi@gmail.com

Introducción

La pancreatitis relacionada con lupus eritematoso sistémico (LES) es una entidad que solo puede ser diagnosticada al descartar todas las otras posibles etiologías de pancreatitis. El diagnóstico de la pancreatitis en LES se basa en los antecedentes, síntomas clínicos, estudios de laboratorio y hallazgos tomográficos.¹ En el presente trabajo, describimos un caso de pancreatitis aguda como presentación inicial de LES.

Descripción del caso

Femenino de 21 años de edad, quien presentó un cuadro agudo de 24 horas de evolución caracterizado por dolor abdominal epigástrico con irradiación a flanco izquierdo con una escala visual análoga de 10/10 sin factores que lo exacerbaban o lo disminuyeran, acompañado de intolerancia a la vía oral y presencia de vómitos de contenido gastrobiliar. Presentó un cuadro de dolor en miembros pélvicos, subagudo de dos semanas de evolución, tipo ardoroso, acompañado de la aparición de úlceras dolorosas en piernas, así como a nivel de paladar blando; sin ningún otro antecedente de relevancia.

A la exploración física de la paciente, cavidad oral con lesión purpúrica de bordes irregulares sin relieve en paladar blando de 4 cm de diámetro (Figura 1). En miembros pélvicos presentaba dermatosis polimorfa, localizada en región maleolar bilateral asimétrica caracterizada por pápulas rojizas (púrpura palpable), máculas (equimosis) y úlceras dolorosas al tacto. En manos presentó nódulos violáceos en pulpejos, rash livedoide en palmas y hemorragias en astilla en primer orotejo derecho. Abdomen con peristalsis ausente, dolor a la palpación en epigastrio el cual se irradiaba hacia flanco izquierdo, sin rebote, sin masas ni organomegalias palpables. Resto de la exploración, sin otros hallazgos relevantes.

Se realizaron estudios de laboratorio iniciales, donde

destacó una anemia normocítica normocrómica, Coombs directo positivo, linfopenia moderada con 660 linfocitos totales, trombocitopenia severa con 15,000 plaquetas, prolongación del tiempo parcial de trombina en 79 segundos, proteinuria en 24 hrs de 2.49 gr, complemento C3: 30 mg/dl (referencia 90-180), complemento C4: 1.67 mg/dl (referencia 10-40), ferritina 484 ng/dl (referencia 4.5-260), β 2 microglobulina en suero 7.7 mg/dl (referencia 0.7-1.8), amilasa de 1992 U/dL.

Se realizaron serologías para citomegalovirus, VIH, virus de hepatitis C y virus de hepatitis B que resultaron negativas. A su vez, se realizaron anticuerpos antinucleares resultando positivos de 1:1,280 con patrón homogéneo, anticuerpos anti-cardiolipinas IgG: 23.5 U.GPL/ml (referencia <23 U.GPL/ml), anticuerpos anti-cardiolipinas IgM: 36.0 U.MPL/ml (referencia <11.0 U.MPL/ml), anticuerpos anti- β -2-glicoproteína IgG: 14.0 U.G. (referencia 0.0-20.0 U.G), anticoagulante lúpico: negativo, VDRL: negativo, velocidad de sedimentación globular: 95 mm/hr (referencia <10), procalcitonina: 0.07 (referencia < 0.50), proteína C reactiva: 38.6 mg/dl (referencia <10), el resto de los exámenes se encontraron dentro de parámetros normales, incluyendo electrolitos y perfil de lípidos.

Se realizó ultrasonido abdominal en donde se reportó ausencia de litiasis biliar, con presencia de derrame pleural bilateral, páncreas con aumento de dimensiones de la cabeza y líquido libre en cavidad abdominal. Se realizó tomografía de abdomen con contraste intravenoso la cual reportó edema homogéneo del diámetro anteroposterior del páncreas, sin cambios en la grasa peripancreática, sin presencia de quistes o necrosis del mismo.

La biopsia de piel de las lesiones en extremidades inferiores reportó vasculitis linfocítica. La biopsia renal reportó nefropatía proliferativa endocapilar.

Con todos estos hallazgos y al descartarse otras causas, se adjudicó el cuadro de pancreatitis al proceso autoinmune de base, diagnosticándose como una pancreatitis leve aguda Balthazar B, Ranson II, BISAP II y con LES de acuerdo a criterios de clasificación de la *American College of Rheumatology* (ACR).

La paciente fue tratada con metilprednisolona intravenosa 1 gramo cada 24 horas por 3 dosis, con posterior cambio a prednisona 1mg/kg/día, colocación de sonda nasogástrica para alimentación por la presencia de intolerancia a la vía oral y antiinflamatorios no esteroideos, con lo que tuvo mejoría en las cifras de hemoglobina hasta valores normales, mejoría clínica en cuanto a la intolerancia de la vía oral y el dolor abdominal, con persistencia de las lesiones cutáneas pero de menor intensidad y sin aparición de lesiones nuevas; posteriormente con remisión total de la sintomatología a los 7 días de hospitalización por lo que se egresó con hidroxiquina 200 mg cada 24 hrs y prednisona oral en dosis de disminución paulatina.

La paciente fue valorada 3 meses posteriores al cuadro con remisión completa del cuadro sin presencia de sintomatología que indicara complicaciones tardías de la pancreatitis, sin lesiones cutáneas, con laboratoriales dentro de parámetros normales.



Figura 1. A, Cavidad oral con lesión purpúrica de bordes irregulares sin relieve en paladar blando superior de 4 cm de diámetro. B, Dermatitis polimorfa en región maleolar bilateral asimétrica caracterizada por pápulas rojizas (púrpura palpable), máculas y úlceras. C, Fotografía donde se observa nódulos en pulpejos, de características violáceas en mano derecha. D, Rash livedoide en palmas.

Cuadro 1. Manifestaciones gastrointestinales de LES

- Serositis (ascitis).
- Vasculitis mesentérica.
- Gastroenteropatía perdedora de proteínas.
- Pseudo-obstrucción intestinal.
- Pancreatitis lúpica.
- Colecistitis lúpica.
- Megacoledoco.
- Pneumatosis cystoides intestinalis.
- Peritonitis encapsulante esclerosante.

LES, lupus eritematoso sistémico.

Discusión

Las causas más comunes de pancreatitis son de origen biliar o relacionado al consumo de alcohol. La pancreatitis lúpica es un diagnóstico de exclusión.

El LES es una enfermedad multisistémica, afectando el sistema gastrointestinal en un 50 % de los pacientes^{2,3} (Cuadro 1), de los cuales, la pancreatitis es una rara complicación, con una frecuencia aproximada del 0.2% - 8.2% y la mayoría de los casos son en pacientes previamente diagnosticados con LES que sufren una recaída^{4,5}. La pancreatitis lúpica, es una de las manifestaciones más raras de LES y su incidencia se reporta de 0.4 - 1.1 por cada mil y suele presentarse después de una evolución media de LES de 8 años.^{6,7}

La pancreatitis en LES ocurre comúnmente en pacientes con puntajes de SLEDAI altos (mayor de 12), con coexistencia de síndrome antifosfolípido secundario y en aquellos que están bajo tratamiento con esteroides^{2,6}; en la paciente en cuestión, se presentó con un MEX-SLEDAI score de 19 puntos.

Los principales factores de riesgo para desarrollar pancreatitis fueron encontrados en un estudio en una cohorte de 1811 pacientes con LES donde se detectó que 4% presentaron pancreatitis y los factores de riesgo asociados fueron hipertrigliceridemia como factor predominante, además de gastritis, anemia, psicosis y pleuritis,^{2,6,7} de los cuales, nuestra paciente presentó pleuritis y anemia.

Los mecanismos por los cuales se desarrolla pancreatitis en un paciente con LES incluyen la activación del complemento

y otros mecanismos autoinmunes, infecciones virales concomitantes, formación de microtrombos, vasculitis o adelgazamiento de la íntima.¹¹⁻¹³

Los pacientes con LES comúnmente reciben tratamiento prolongado con corticoesteroides, diuréticos y azatioprina, los cuales pueden generar pancreatitis.

El diagnóstico de pancreatitis por LES se basa en los hallazgos clínicos, exámenes de laboratorio (determinación de amilasa y lipasa) así como hallazgos tomográficos, siendo necesaria la exclusión de otras causas más comunes de pancreatitis. La pancreatitis lúpica puede ser subclínica, con elevación de enzimas pancreáticas sin manifestaciones clínicas, aguda (severa o fulminante) o crónica. En un 30.5% de los pacientes con LES asintomáticos, los estudios reportaron hiperamilasemia.^{14,15} La incidencia de la pancreatitis subclínica es mucho mayor que la pancreatitis sintomática.^{7,14} La certeza diagnóstica de los hallazgos tomográficos en pancreatitis aguda y severa alcanza 70-90%.⁶

El tratamiento con esteroides en pacientes con pancreatitis aguda y LES es controversial, puesto que los mismos inducen toxicidad, incluyendo pancreatitis. Sin embargo, los efectos inmunosupresores de los esteroides pueden mejorar significativamente el pronóstico de los pacientes con pancreatitis lúpica; recientes estudios recomiendan la administración de esteroides durante la fase aguda de la pancreatitis por LES.¹⁷⁻¹⁹

Conclusiones

La pancreatitis aguda como presentación inicial de LES es rara. En la presencia de un síndrome doloroso abdominal en un paciente con diagnóstico o sospecha de LES se debe de considerar la posibilidad de pancreatitis lúpica y realizar determinación de amilasa y/o lipasa y estudios tomográficos abdominales. Esta manifestación del LES responde habitualmente a los corticoesteroides.

Aunque la afección pancreática inducida por LES se caracteriza por aumento de la mortalidad así como mayor actividad de la enfermedad, el diagnóstico oportuno de la paciente permitió el buen desenlace del mismo.

Referencias bibliográficas

1. Wang F, et al. Acute pancreatitis as an initial symptom of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2005;11(30):4766-4768.
2. Reynolds JC, et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine*, 1982; 61(1):25-32.
3. Hiraishi H, et al. Massive gastrointestinal hemorrhage in systemic lupus erythematosus: successful treatment with corticosteroid pulse therapy. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3349-3353
4. Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. *Clin Rheumatol.* 2004;23(2):147-151.
5. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors—a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 2010;37(2):341-345.
6. Yang Y, et al. Systemic-lupus-erythematosus related acute pancreatitis: a cohort from South China. *Clin Develop Immunol.* 2012;2012:8pages.
7. Singh M, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with acute fatal pancreatitis as an initial manifestation. *Am J Gastroenterol* 2001;96(7):2280-2281
8. Agoumi S, et al. Acute pancreatitis revealing a systemic lupus erythematosus. *Revue de Medecine Interne.* 2006;27(10):799-802.
9. Carducci M, et al. Acute pancreatitis as initial manifestation of systemic lupus erythematosus and subacute cutaneous lupus erythematosus: report of two cases. *Lupus* 2008;17(7):695-697.
10. Rose W, et al. Acute pancreatitis as the initial presentation in pediatric systemic lupus erythematosus. *Indian J Pediatrics* 2009;76(8):846-847.
11. Duncan HV, Achara G. A rare initial manifestation of systemic lupus erythematosus—acute pancreatitis: case report and review of the literature. *J Am Board Fam Prac* 2003;16(4):334-338.
12. Eaker EY, Toskes PP. Systemic lupus erythematosus presenting initially with acute pancreatitis and a review of the literature. *Am J Med Sci* 1989;297(1):38-41.
13. Singh R, et al. Pancreatitis leading to thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. *Lupus* 2003;12(2):136-139.
14. Medeiros MM, et al. Clinical and subclinical pancreatitis in a cohort of patients diagnosed with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(5):776-782.
15. Ranson JHC, Shamamian P. Diagnostic standards for acute pancreatitis. *W J Surg.* 1997;21(2):136-142.
16. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94(2):463-469.
17. Ramanan AV, et al. Acute lethal pancreatitis in childhood systemic lupus erythematosus". *Rheumatology.* 2002;41(4):467-469.
18. Breuer GS, et al. "Lupus associated pancreatitis," *Autoimmunity Rev.* 2006;5(5):314-318.
19. Neshar G, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Sem Ar Rheumatism.* 2006;35(4):260-267.

Púrpura de Henoch-Schônlein en el embarazo: reporte de un caso

Arroyo-Prado Indira, Gómez-López Claudia Elizabeth, Zaragoza-Valdez Doris,
De La Cruz- Rodríguez Karla, Polanco-Cruz Julissa y Cerpa-Cruz Sergio.

Autor para correspondencia

Indira Arroyo Prado. Servicio de Reumatología Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: dra.arroyomi@gmail.com

Palabras clave: embarazo, esteroides, glomerulonefritis, púrpura de Henoch-Schônlein, vasculitis.
Keywords: Pregnancy, steroids, glomerulonephritis, Henoch-Schônlein purpura, vasculitis.



Púrpura de Henoch-Schônlein en el embarazo: reporte de un caso

Arroyo-Prado I, Gómez-López CE, Zaragoza-Valdez D, De La Cruz- Rodríguez K, Polanco-Cruz J, Cerpa-Cruz S.

Resumen

La púrpura de Henoch-Schônlein es una vasculitis inducida por depósitos de IgA, fue descrita en 1802 por William Heberden. Las manifestaciones típicas son lesiones purpúricas, poliartritis, dolor abdominal y afección renal. Su presentación en el embarazo está poco descrita en la literatura universal, por lo que presentamos el caso de una paciente con púrpura de Henoch-Schônlein en el embarazo con púrpura generalizada y glomerulonefritis mesangial IgA positiva con síndrome nefrótico, que respondió de forma favorable al tratamiento con esteroides. Actualmente existe poca evidencia en la literatura de sus manifestaciones en el embarazo y el tratamiento más adecuado al presentarse con glomerulonefritis proliferativa mesangial.

Palabras clave: embarazo, esteroides, glomerulonefritis, púrpura de Henoch-Schônlein, vasculitis.

Henoch-Schônlein purpura in pregnancy. Case report.

Abstract

Henoch-Schônlein purpura is an IgA deposit induced vasculitis. It was first described in 1802 by William Heberden. Classic clinical manifestations include purpuric lesions, polyarthritits, abdominal pain and renal impairment. Its presentation during pregnancy is rarely described in universal literature, which is why we report the case of a pregnant patient presenting with generalized Henoch-Schônlein purpura as well as mesangial IgA glomerulonephritis. The patient had an adequate response to steroid based treatment, even though there is few evidenced reports of its manifestations during pregnancy and the best treatment in proliferative mesangial glomerulonephritis.

Key words: Pregnancy, steroids, glomerulonephritis, Henoch-Schônlein purpura, vasculitis.

Servicio de Reumatología Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Indira Arroyo Prado. Servicio de Reumatología Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo electrónico: dra.arroyomi@gmail.com

Introducción

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es una vasculitis inducida por IgA, fue descrita inicialmente en 1802 por William Heberden conocida entonces como enfermedad de Heberden-Willan, posteriormente en 1837 Johann Schönlein describió un caso clínico y en 1868 Eduard Heinrich Henoch reportó otro caso, adoptando el nombre actual. La PHS es una vasculitis sistémica inflamatoria de pequeños vasos. Es la vasculitis sistémica más común en niños, comúnmente se presenta de 2-3 semanas posterior a una infección de vías respiratorias superiores o a ingesta de medicamentos.¹ Las manifestaciones típicas son lesiones purpúricas simétricas, no pruriginosas, y no trombocitopenicas que afectan usualmente la superficie extensora de extremidades inferiores, evidenciando una vasculitis leucocitoclástica en la biopsia, además comprende poliartritis no erosiva principalmente en articulaciones de extremidades inferiores. Las manifestaciones a nivel gastro-intestinal son principalmente: dolor abdominal, vómito, sangrado gastro-intestinal y diarrea.² El 50% de los pacientes pueden presentar hematuria y proteinuria por glomerulonefritis, un 10-20% puede desarrollar daño renal crónico y el 1% daño renal terminal.³ Entre otras manifestaciones menos comunes puede aparecer encefalopatía, convulsiones y cefalea.⁴

Los casos de PHS en el embarazo son poco comunes, con un total de 20 casos reportados a nivel mundial en la literatura, algunos de ellos con antecedente previo de PHS, otros presentaron el cuadro durante el embarazo y posterior al mismo.¹ En la Tabla 1 se resumen las manifestaciones clínicas, resultado del embarazo y respuesta terapéutica de 18 casos. En este trabajo presentamos el primer reporte de caso mexicano de púrpura de Henoch-Schönlein en el embarazo.

Presentación de caso

Se trata de femenina de 19 años de edad, con diagnóstico de vitíligo 10 años previos, que inició con lesiones eritematosas no dolorosas ni pruriginosas en pierna izquierda, que se extendieron a pierna contra lateral, abdomen y tórax. Tres días después se añadió dolor muscular generalizado y dolor abdominal por lo que fue hospitalizada, a la exploración física se observó púrpura palpable en piernas, abdomen, tórax y cara, que no desaparecía a la digito-presión, persistiendo con dolor abdominal y presencia de evacuaciones sanguinolentas (Figura 1). La biometría hemática mostró hemoglobina de 12.1 g/L, plaquetas de 280 mil, serie blanca sin alteraciones. Las serologías para CMV, VHB, VHC y VIH fueron negativas, P-ANCA, C-ANCA y ANAs negativos, C3:127 mg/dl y C4:24 mg/dl, anti β_2 glucoproteína, anti coagulante lúpico y anti cardiolipinas IgG e IgM negativas. Se realizó ultrasonido abdominal por el cual se realizó diagnóstico de embarazo de 10.2 semanas de gestación. Dentro de su evolución presentó proteinuria y hematuria, la recolección de orina de 24 horas reportó proteinuria de 6.8 gr. En la biopsia de las lesiones cutáneas se evidenció epidermis con polaridad conservada y pigmentación basal, en la dermis superficial infiltrado perivascular a base de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos con necrosis fibrinoide, edema y

extravasación de eritrocitos compatibles con una vasculitis leucocitoclástica probable PHS. Además se realizó biopsia renal siendo positiva por inmunofluorescencia para IgA en mesangio +++, IgM negativa, C3 y C1q negativos. Concluyendo con el diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein en el embarazo con glomerulonefritis proliferativa mesangial basado en los criterios *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 por lo que se inició tratamiento con metilprednisona 1 gr intravenoso por tres días con mejoría del cuadro clínico; y 1 mg/kg de peso de prednisona vía oral con posterior descenso paulatino. La paciente continuó con embarazo normo evolutivo y parto a término a las 38.4 semanas de gestación sin complicaciones secundarias.

Discusión

El diagnóstico de esta patología en el embarazo puede ser todo un reto, debido a la sintomatología tan inespecífica como cefalea, artralgias, fiebre y dolor abdominal. La importancia radica en distinguir PHS de otras vasculitis sistémicas que pudieran tener una presentación similar, tales como poliangeitis microscópica, vasculitis ANCA positiva, vasculitis por crioglobulinemia, así como patologías propias del embarazo que pueden presentarse con manifestaciones renales tales como pre eclampsia y eclampsia.² En 1990 el ACR propuso 4 criterios para su diagnóstico: edad <20 años, púrpura palpable, dolor abdominal agudo y evidencia de granulomas en las paredes de arterias y vénulas mediante la biopsia.⁶

Las manifestaciones de PHS en el adulto son similares a las presentadas en los niños, sin embargo, las alteraciones cutáneas y renales pueden llegar a ser más severas, como es el caso de nuestra paciente que presentó púrpura generalizada afectando incluso la cara, y la glomerulonefritis proliferativa con proteinuria en grado nefrótico.⁷ La hematuria microscópica es la manifestación más sensible y temprana de nefropatía por vasculitis IgA en asociación con proteinuria en diferentes rangos. En adultos, la falla renal se detecta hasta en un 30%, mientras que en los niños llega a ser muy rara. Siendo la glomerulonefritis por vasculitis IgA la causante del 0.6-2% de las nefropatías en adultos.⁵ El hecho de encontrar datos de proliferación mesangial mayor del 50% en la biopsia renal se ha asociado a pobre pronóstico.⁸ En la literatura se han reportado alrededor de 20 casos de pacientes con PHS en el embarazo y solo 2 casos con afección renal como glomerulonefritis que fueron tratadas exitosamente con



Figura 1. A, Pierna izquierda donde se observan lesiones purpúricas palpables y áreas de hipopigmentación compatible con vitíligo. B, Tórax posterior con púrpura palpable.

Tabla 1. Reporte de caso de púrpura de Henoch-Schonlein en el embarazo y revisión de la literatura.

Autores	Manifestaciones clínicas	Resultado de embarazo	Respuesta a terapia
Arroyo et al. 2016	Púrpura generalizada, sangrado gastro-intestinal, glomerulonefritis proliferativa mesangial	Exitoso	Buena (metilprednisona 3 bolos 1gr IV) Prednisona 60mg vo
Kalmantis et al. 2008	Historia de PHS, púrpura en las piernas, dolor abdominal, dolor simétrico de articulaciones	Exitoso	Buena (esteroides)
Koizumi et al. 2004	Lesiones en piel	Exitoso	Buena (esteroides)
Cummins et al. 2003	Lesiones en piel	Exitoso	Buena (esteroides)
Feldmann et al. 2002	Lesiones cutáneas necrotizantes en piernas, epigastralgia, artralgias.	Exitoso	Buena (esteroides)
Ekoukou et al. 1997	Artralgia simétrica, lesiones cutáneas, síndrome nefrótico	Exitoso	Buena (esteroides)
Muszytowski and Ruskiewicz-Folda 1996	Hipertensión, anasarca, oliguria, falla renal aguda	Exitoso	Buena (hemodiálisis)
Yasukawa et al. 1996	Síndrome nefrótico, purpura en piernas	Exitoso	Buena (esteroides-heparina)
Merill and Lahita 1994	Historia de PHS, rash, artralgia, dolor abdominal	Exitoso	Buena (soporte)
Miyata et al. 1994	Tiroiditis, hematuria, artralgias, melena, nefritis	Exitoso	Buena (esteroides)
Wilks et al. 1993	Epigastralgia, cefalea, hipertensión, convulsiones tónico clónicas,	Exitoso	Buena (magnesio, diacepam y prednisona)
Joseph et al. 1987	Ninguna	Exitoso	Bueno (plasmaféresis)
Ray and Posen 1985	Historia de PSH, epigastralgia, nefritis,		
Siroty 1985	Rash, infección de vía respiratoria superior, dolor, púrpura en extremidades inferiores.	Aborto espontáneo	Bueno (penicilina G, acetaminofén, sulfato de codeína)
Plauche et al. 1980	Hipertensión, nefropatía	Exitoso	Bueno (esteroides)
McCoy 1981	Cefalea, dolor de garganta, fiebre, artralgia simétrica, placas purpúricas, dolor abdominal y calambres	Exitoso	Bueno (terapia de soporte)

esteroides, se presentó un caso con falla renal severa que requirió terapia de sustitución renal en combinación con esteroides, por lo que nuestro caso se sumaría a esta corta lista de pacientes con manifestaciones renales que responden exitosamente a esteroides.¹⁰⁻¹² El uso de esteroides aún es controversial, ya que no existe una terapia específica para manifestaciones renales, reservando su uso para casos con afección severa, en el estudio de Mollica F, *et al.* sobre el uso de esteroides en población pediátrica con PHS concluye que debe valorarse el riesgo beneficio de su empleo y debe ser reservado para aquellos pacientes que además presenten manifestaciones gastro-intestinales y articulares severas.¹³⁻¹⁴

En conclusión, existe poca información actual sobre las diferencias del cuadro clínico de PHS en el embarazo, su sospecha clínica y abordaje de la misma. Asimismo existe poca evidencia en la literatura de las opciones terapéuticas en glomerulonefritis IgA secundaria a púrpura de Henoch-Schönlein en el embarazo y sus efectos durante la evolución de éste. Se ha mostrado adecuada respuesta de la proteinuria en las nefropatías tratadas con esteroides. Es fundamental mantener una vigilancia estrecha de la proteinuria ya que está relacionada con el pronóstico de la función renal y la evolución del embarazo para evitar posibles complicaciones obstétricas.

Declaración de intereses

Los autores no reportan conflicto de intereses. Solo los autores son responsables del contenido y escrito del documento.

Referencias bibliográficas

1. K. Kalmantis, G. Daskalakis, C. Iavazzo, A. Vranos, S. Mesogitis & A. Antsaklis. (2008) Henoch-Schonlein purpura in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 28(4): 403-405.
2. S. Tayabali-K. Andersen W. Yoong (2012). Diagnosis and management of henoch-schonlein purpura in pregnancy: a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 286:825-829.
3. Saulsbury FT (2007) Clinical update: Henoch-Schoenlein purpura. *Lancet* 369:976-978
4. Rai A, Nast C, Adler S (1999). Henoch-Schonlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 12:2637-2644
5. Alexandra Audemard-Verger, Evangeline Pillebout, Loïc Guillemina, Eric Thervet, Benjamin Terrier.(2015) IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmunity Reviews* xxx
6. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. (1990) *Arthritis Rheum*;33(8):1114-21.
7. D.L.Cummins, D. Mimouni, A. Rencic, D.J. Kouba and C.H. Nousari. (2003) Henoch-Schoenlein purpura in pregnancy. *British Journal of Dermatology* 149: 1282-1285.
8. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. (1998) Response of crescentic HSP nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Clin Nephrol* 49:9-14
9. Ekoukou D, Karaoui B, Bazin C. 1997. Rheumatoid purpura (or Schoenlein-Henoch syndrome) and pregnancy. Review of the literature and a case report]. *Journal de gynecologie, obstetric et biologie de la reproduction (Paris)* 26:197-201.
10. Muszytowski M, Ruszkiewicz-Folda M. (1996). A case of acute renal failure in pregnancy complicated by Henoch-Schoenlein purpura requiring hemodialysis therapy]. *Ginekologia Polska*. 67:42-44.
11. Yasukawa K, Kohno M, Ohmoto A, Matsuyama R. 1996. Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic syndrome during pregnancy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 19:505-511.
12. Ray M, Posen GA. (1985). Henoch-Schonlein purpura in pregnancy. *Canadian Medical Association Journal* 132:1385-1386
13. Mollica F, LiVolti S, Garozzo R, Russo G. (1992) Effectiveness of early prednisone treatment in preventing the development of nephropathy in anaphylactoid purpura. *Eur J Pediatr*; 151: 140-4.
14. Claudio Pozzi, Simeone Andrulli, Lucia del Vecchio, Patrizia Melis, Giovanni B. Fogazzi, Paolo Altieri, Claudio Ponticelli, and Francesco Locatelli (2004) Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*; 15: 157-163.

Sarcoidosis peritoneal: Reporte de un caso

Gómez-López Claudia Elizabeth, Arroyo-Prado Indira, Zaragoza-Valdez Doris, De la Cruz-Rodríguez Karla Irene, Polanco-Cruz Juli, Gutiérrez-Ureña Sergio, Martínez-Bonilla Gloria, González-Díaz Verónica y Cerpa-Cruz Sergio.

Autor para correspondencia

Gómez-López Claudia Elizabeth. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”. Domicilio: Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico: draklaudiagomez@gmail.com

Palabras clave: Esteroides, tumoración abdominal, sarcoidosis.

Keywords: Steroids, abdominal mass, sarcoidosis.



Sarcoidosis peritoneal: Reporte de un caso

Gómez-López CE, Arroyo-Prado I, Zaragoza-Valdez D, De la Cruz-Rodríguez KI, Polanco-Cruz J, Gutiérrez-Ureña S, Martínez-Bonilla G, González-Díaz V, Cerpa-Cruz S

Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad que muestra una gran variedad de presentaciones clínicas. El pulmón y sistema linfático son los sitios más afectados en un 90% y 30% respectivamente; el involucro extrapulmonar ha sido reportado en <30% de los casos, siendo el abdomen el sitio más frecuente, sin embargo la presencia de compromiso peritoneal es raro. Este caso describe la presencia de sarcoidosis abdominal, así como su involucro peritoneal.

Palabras clave: Esteroides, tumoración abdominal, sarcoidosis.

Peritoneal Sarcoidosis Simulating Abdominal Neoplasia: Case Report

Abstract

Sarcoidosis is a disease that presents a vast number of clinical courses. The lung and lymphatic system are most commonly affected in 90% and 30 % of the cases, respectively. Extrapulmonary involvement has been reported in less than 30% of affected patients. Abdominal involvement is considered the most common extrapulmonary manifestation, but peritoneal involvement is relatively rare. This case describes the finding of abdominal sarcoidosis as well as peritoneal involvement.

Key words: Steroids, abdominal mass, sarcoidosis.

Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Gómez-López Claudia Elizabeth. Servicio de Reumatología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Domicilio: Hospital 278. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco MX. Contacto al correo electrónico: draklaudiagomez@gmail.com

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica enigmática, su pionero el dermatólogo Noruego Jonathan Hutchinson, describió en 1899 un nódulo en piel caracterizado por focos epiteloideos de células con un núcleo largo y con algunas células gigantes, fue llamado sarcoide benigno múltiple de piel. Al ser una enfermedad multistémica, muestra una gran variedad de manifestaciones clínicas, siendo los pulmones y el sistema linfático los sitios más comúnmente afectados con una frecuencia de 90% y 30% respectivamente.^{1,2}

El involucro extrapulmonar de sarcoidosis ha sido reportado en un 30% y el abdomen es la localización extratorácica más frecuente (50-70%), hígado y bazo 50-80% y nódulos linfáticos 30%.² La prevalencia global ha sido reportada de 2-6 personas por cada 100,000 personas.³ La sarcoidosis abdominal puede ocurrir en ausencia de compromiso linfático y pulmonar. La presencia de sarcoidosis abdominal suele ser asintomática y requiere tratamiento inmunosupresor al existir manifestaciones clínicas, la intervención quirúrgica podría ser necesaria en la presencia de complicaciones como hemorragia, obstrucción o perforación.⁴ Presentamos el caso de una paciente con sarcoidosis abdominal simulando una neoplasia.

Presentación de caso

Se trata de femenina de 73 años de edad, con antecedente de cáncer cervicouterino en 1980 fue tratada con histerectomía y radiación, no tiene antecedentes previos o contacto cercano con pacientes con tuberculosis ni exposición a asbesto. Su cuadro comenzó 2 semanas previas a la valoración con tos seca, dolor abdominal intermitente y distensión abdominal. A la exploración, cuello simétrico, móvil, sin adenopatías, la exploración pulmonar fue normal. En la exploración abdominal se encontró aumento del perímetro abdominal, ruidos peristálticos presentes, a la palpación sin datos de abdomen agudo, se palpó masa abdominal en hipogastrio, no se evidenció hepato-esplenomegalia.

Se realizaron radiografía y TAC de tórax resultando normales. Se complementó el abordaje con TAC abdominal en la que se evidenciaron múltiples imágenes nodulares adyacentes al peritoneo parietal en mesogastrio, flanco

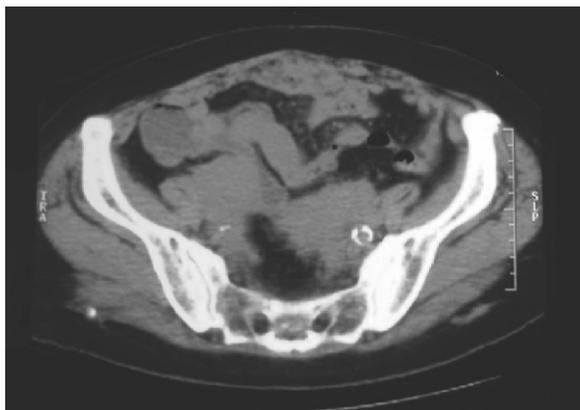


Figura 1. TAC de abdomen simple donde se observan imágenes nodulares redondas adyacentes al peritoneo parietal.

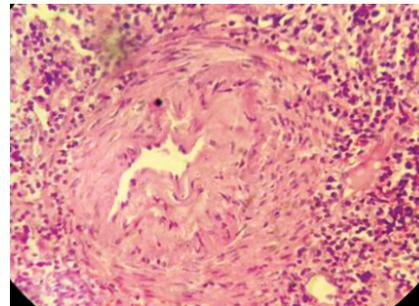


Figura 2. Ganglio pélvico con presencia de granulomas no caseosos. Presencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans, linfocitos y macrófagos que se ven rodeados por collarettes de fibroblastos, además de macrófagos epiteloideos incontables. Tinción H&E 100x.

izquierdo y fosas ilíacas con densidad sólida, así como masas adyacentes a vasos ilíacos (Figura 1). Los exámenes sanguíneos reportaron CA-125 de 288 U/mL (rango 0-35 U/mL). Se realizó laparoscopia exploradora por diagnóstico preliminar de malignidad intraabdominal con toma de biopsia de ganglio pélvico derecho (3.5 cm por 4 cm), así como implante en peritoneo y mesoapéndice los cuales se enviaron a estudio transquirúrgico inmediato donde se reportó la presencia de granulomas no caseosos con presencia de células gigantes multinucleadas tipo Langhans, linfocitos y macrófagos que se ven rodeados por collarettes de fibroblastos, además de macrófagos epiteloideos incontables, descartándose neoplasia maligna (Figura 2).

La paciente fue referida al servicio de Reumatología, donde se descartó tuberculosis con baciloscopias y PCR en expectoración. Se midieron anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos resultando negativos, con lo que se confirmó el diagnóstico de sarcoidosis peritoneal sin compromiso pulmonar. Se inició tratamiento con glucocorticoides a dosis altas 1 mg/kg peso en monoterapia. En el seguimiento a 3 meses, la paciente se encuentra asintomática.

Discusión

La sarcoidosis abdominal representa la manifestación extrapulmonar más común reportada, el involucro peritoneal es poco frecuente y la presencia exclusiva de sarcoidosis peritoneal sin compromiso pulmonar es infrecuente. Este es el primer caso de sarcoidosis abdominal reportado en nuestro hospital. En literatura previamente revisada se han encontrado 17 casos de sarcoidosis peritoneal. El diagnóstico de sarcoidosis está basado en las manifestaciones clínicas y cambios radiológicos que son soportados por el estudio histopatológico en uno o más órganos, mostrando granulomas no caseificantes. En el caso de nuestro paciente, este presentó compromiso peritoneal simulando una neoplasia abdominal; la presentación peritoneal más común ha sido descrita en forma de ascitis, múltiples nódulos peritoneales o como una lesión única en peritoneo, la biopsia peritoneal se requiere para el diagnóstico diferencial ya que infecciones crónicas por hongos, tuberculosis o carcinomatosis son frecuentes.

Referencias bibliográficas

- Alex R, Singh U, Alyethodi RR, Deb R. Sarcoidosis Review. *N Engl J Med*. 2013;1(6):178-82.
- Gezer NS, Basara I, Altay C, Harman M, Roher L, Karabulut N, et al. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. *Diagnostic Interv Radiol*. 2015;21(2):111-7.
- K.L. M, F. F, G.Y.-H. W. Intra-abdominal Complications of Sarcoidosis. *J Formos Med Assoc*. Formosan Medical Association & Elsevier; 2010;109(7):484-92.
- Vardhanabhuti V, Venkatanarasimha N, Bhatnagar G, Maviki M, Iyengar S, Adams WM, et al. Extra-pulmonary Manifestations of Sarcoidosis. *Clin Radiol*. The Royal College of Radiologists; 2012;67(3):263-76.



Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo

Cerpa-Cruz Sergio



Servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

Autor para correspondencia

Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Hospital 278 Col. El Retiro Guadalajara, Jalisco, MX. celular: 3311569570
Contacto al correo electrónico: sacer04@prodigy.net.mx

Descripción de la imagen

Eritema malar bilateral simétrico extendido en “alas de mariposa” que respeta los surcos naso-labiales, afecta el puente de la nariz, la frente y presenta lesiones por impétigo vulgar. Se presenta en el 35% de las pacientes con LES; no deja cicatriz y está asociado a la presencia de anti Ro/SSA y el HLA-DR3, HLA-A1, B8, DRw52 y C4 nulo.

Artritis Idiopática Juvenil

Uribe-Martínez Jefe

Artritis Idiopática Juvenil

Características Clínicas
Características Genéticas/Serológicas
(%)
Variedad

HLA-A2
ANA positivos en 70% (Se asocian a Uveítis anterior)

4 o menos articulaciones afectadas (Frecuentemente solo 1)
Afección frecuente a articulaciones grandes (Tobillos y Rodillas)
Puede desarrollarse asimetría en longitud de extremidades
Afección a articulaciones pequeñas o en manos son atípicas
Uveítis anterior en el 20% de los casos

Oligoarticular

30

HLA-DR4 (FR+)
HLA-DR14 (FR+ y FR-)
Factor Reumatoide
Anti-CCP
ANA en el 25% de las que son FR-

Patrón similar a la Artritis Reumatoide
5 o más articulaciones afectadas
Frecuentemente una afección simétrica de articulaciones pequeñas
Asociada a subluxación cervical (típicamente C2 en C3)
Nódulos reumatoideos
Uveítis anterior en el 20% de los casos

Poliarticular

 20 (FR+)
5 (FR-)

Elevación de VSG y/o PCR (aumento desproporcionado de PCR).
Leucocitosis 15-25 mil con predominio de PMN

Ataque al estado general
Artralgias y mialgias generalizadas
Rash evanescente (maculas color rosa-salmón) en tronco y extremidades
La aparición del rash se relaciona con fiebre
Linfadenopatías (principalmente axilares) y hepatoesplenomegalia
Serositis (derrame pleural o pericárdico)

Comienzo sistémico

5

Polimorfismos del Gen del receptor IL23
ANA en el 30%

50% de los casos la artritis precede a la Psoriasis
Monoarticular en el 50% de los casos
Afección en Interfalángicas distales en el 50% de los casos
Sacroileitis en el 30% de los casos
Afección ungueal en el 70% (pitting, paroniquia, en "mancha de aceite")
Psoriasis en familiares de primer grado

Psoriática

5

HLA-B27
Polimorfismos del Gen del receptor IL23

Artritis + Entesitis aunado a las siguientes características clínicas:
Lumbalgia inflamatoria o dolor sacroiliacal
Aparición en varón de 6 años en adelante
Uveítis anterior aguda
Positividad para HLA-B27
Familiar de primer grado con alguna de las características previas

Relacionada a Entesitis

25

Polimorfismos de genes del IL-6

Patrón de afección con características clínicas que no reúne criterios para alguna previa.

Indiferenciada

10



8

Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", MX.

Autor para correspondencia:
Jefe Uribe Martínez.
Servicio de Medicina Interna Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Contacto al correo electrónico:
jefteuribemt@gmail.com



The authors would like to draw the readers' attention to an error in the following article:

Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F; en nombre del Comité Directivo del Día Mundial del Riñón. Día Mundial del Riñón 2016 Evitando el legado de la Enfermedad Renal – Enfoque en la niñez. Rev Med MD. 2016;7(2):72-75.

In the Footnote of Table 1, in proofing, the abbreviation HN was changed to hypertension. HN stands for hereditary nephropathy and should have been defined as such, when a legend was added in proofing. However, due to the change in the abbreviation to hypertension, hypertension was erroneously inserted in the legend. The authors apologize for this error and any confusion it may have caused.

The corrected legend should read as follows:

Tabla 1. Etiología de la Enfermedad Renal Crónica en Niños

ERC		ERCT	
Etiología	Porcentaje (Rango)	Etiología	Porcentaje (Rango)
ACRTU	48-59%	ACRTU	34-43%
GN	5-14%	GN	15-29%
HN	10-19%	HN	12-22%
SHU	2-6%	SHU	2-6%
Quística	5-9%	Quística	6-12%
Isquémica	2-4%	Isquémica	2%

Causas raras incluyen Síndrome Nefrótico Congénito, enfermedades metabólicas, cistinosis. Causas misceláneas dependen de como sean clasificadas. ACRTU, Anomalías congénitas del riñón y tracto urinario; GN, Glomerulonefritis; HN, nefropatía hereditaria; SHU, Síndrome Hemolítico Urémico. *De Harambat y cols. Datos de ERC obtenidos del NAPRTCS, Registro Italiano y Registro Belga. Datos de ERCT obtenidos de ANZDATA, ESPN/ERA-EDTA, Registro Renal del Reino Unido y el Registro Japonés.

Paisaje agreste



La plaza Tapatía 1990



Cuadro



El velero



Una mañana



Luis Alfonso Mercado Uribe

Nació el 22 de mayo de 1997, en Guadalajara. Descubrió su interés por las artes plásticas, al visitar museos y ver de cerca obras de sus pintores favoritos. Bajo la tutela de varios maestros en la secundaria, en la preparatoria No. 5 de Universidad de Guadalajara, la escuela de artes plásticas del Instituto Cabañas y del CUAAD, incursiono en la pintura y se inclino más por la técnica al oleo, experimentando con pigmentos de frutas, marmolinas, pigmentos de tierra y aceite. Ha recibido cursos de escorzo, historia del arte, grabado y perspectiva.

Durante el bachillerato, formo parte de la exposición colectiva del Festival Cultural SEMS 2014, en el espacio cultural Gabriel Flores, donde expuso con otros estudiantes de preparatoria de los talleres de pintura y fotografía.

En otra ocasión represento a la preparatoria, en una exposición de pintura realizada para conmemorar el día de muertos con una obra surrealista, sin embargo, este estilo no es su favorito. Considera a Rembrandt, Hopper, Friedrich y Church como sus pintores favoritos, con temas de paisajes donde se contraponen el personaje contra el mundo. También ha sido influenciado por el arte oriental, específicamente el Islámico, por el uso de colores y texturas.