

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 4 – Número 10 – Junio 2019

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

ESCLERODERMIA

- 25.** Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de esclerodermia
María J. Molina, Alejandro Nitsche.

ESCLERITIS

- 32.** Escleritis y enfermedades sistémicas. ¿Qué debemos saber?
Juliana Montoya, Maria S. Ormaechea, Ariel Schlaen.

ESPONDILOARTRITIS

- 40.** Rol de la ecografía en la evaluación de pacientes con espondiloartritis
Santiago Ruta.

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

- 45.** Síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica: caso clínico
Alejandra V. Lampugnani.



Comité de Redacción

Directores

Alfredo Arturi

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

Juan José Scali

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

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

Profesor de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
Chair, Assembly of International Governors, American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova
Hospital de Clínicas José de San Martín

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

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

Geraldina Rodríguez Rivello

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

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Inmunoenocrinología

Elisa Vaiani – Editora

Médica Pediatra Endocrinóloga
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ

Jefa de Sección de Crecimiento, Desarrollo y Endocrinología del Servicio de Pediatría del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas.

Viviana C. Herzovich

Jefa de Clínica en Endocrinología del Hospital de Pediatría SAMIC.
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Alberto Allievi – Editor

Profesor Emérito de Medicina.
Universidad del Salvador
Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky

Coordinador de Internación.
Hospital Universitario CEMI. Sede Piombo.
Coordinador Curso Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Sebastián A. Muñoz

Médico de Planta. Servicio de Clínica Médica.
Área Reumatología y Enfermedades Autoinmunes.
H.G.A. Dr. Juan A. Fernández.

María M. Katsicas – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolín

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

Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson. San Juan.

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

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

María Josefina Molina

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumonóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñoz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

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

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Inmunooncología

Sergio M. Daniele – Editor

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

Oscar R. De Cristóforo – Editor

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

Secretaría de Redacción

Ana L. Carlini

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

Ezequiel Pérez

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

Javier Serer Ripoll

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rodrigo García Salinas. Coordinador de Reumatología. Hospital Italiano de La Plata.

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

Amelia Granel. Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.

Julio Hofman. Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.

Margarita Landi. Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.

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

Sebastián Magri. Reumatología y Autoinmunidad. Hospital Italiano de La Plata. Cátedra de Patología B. FCM. UNLP.

Marta Mamani. Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

María J. Molina. Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.

Fabiana Montoya. Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

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

Santiago Ruta. Reumatólogo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Adrián Salas. Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.

Oswaldo Castañeda. Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.

Maurizio Cutolo. Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia

Claudio Galarza-Maldonado. Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.

Gladys G. Leon Dorantes. Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyE) Secretaría de Salud, Guerrero. Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

Iain Mc Innes. Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.

Ricardo Romitii. Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil

Georg Schett. Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

Shoenfeld Yehuda. Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.

Moncef Zouali. Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Proprietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - 2°. 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar. arkhetypo.com.ar. Impresión en: GS Gráfica SRL. Charlone 958 - 1970 Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires

Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Consejo Editorial ni del Propietario. Ni el Consejo Editorial ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Esclerodermia.

Recibido 06/01/2019

Aceptado 01/03/2019

Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas como tratamiento de esclerodermia

Autologous hematopoietic stem cell transplantation for scleroderma treatment

María J. Molina, Alejandro Nitsche.

María J. Molina

Médica Reumatóloga Clínica.
Clínica A.M.E.B.P.B.A.
Buenos Aires, Argentina.
Secretaria del Grupo de Estudio
de Esclerodermia de la
Sociedad Argentina de Reumatología.
GESAR-ESD.

Alejandro Nitsche

Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina.
Coordinador del Grupo de Estudio de
Esclerodermia de la
Sociedad Argentina de Reumatología
GESAR-ESD.

Resumen

En pacientes con esclerodermia, las drogas inmunosupresoras y las terapias biológicas ofrecen un modesto beneficio. Pacientes con esclerodermia rápidamente progresiva tienen una elevada mortalidad (30–50 % a 5 años) relacionada a la enfermedad. Varios estudios demostraron que pacientes con esclerodermia temprana, rápidamente progresiva y con leve compromiso orgánico sometidos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas presentaron mayor sobrevida libre de eventos a largo plazo, mejoría en el *score* cutáneo, en la función pulmonar y mejor calidad de vida. Sin embargo, estos pacientes presentaron mayor mortalidad relacionada al trasplante, 10 % en el primer año. Para minimizar este riesgo se requiere de un equipo multidisciplinario, experto en el manejo de esclerodermia, en un centro especializado en trasplante. El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas es una opción terapéutica válida para pacientes con esclerodermia que podría revertir el curso de la enfermedad mediante el “reseteo” del sistema inmune.

Palabras claves: trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, esclerodermia sistémica, esclerodermia.

Abstract

In Systemic sclerosis patients some immunosuppressive drugs and biological therapies offer some benefit. Patients with early, diffuse and rapidly progressive systemic sclerosis have increased disease related-mortality (30%-50% at five years).

Diverse studies demonstrated that patients with early, diffuse and rapidly progressive scleroderma with mild pulmonary or renal involvement treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation had better long-term event-free survival, improvement in cutaneous score, pulmonary functional stability and better quality of life. However, this patients have a higher post transplantation-related mortality of 3 to 10% during the first year. To minimize the overall transplant-related mortality risk is mandatory to conceive an expert scleroderma multidisciplinary team in a specialized transplantation center. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a valid therapeutic option in scleroderma patients that could reverse the course of disease by “resetting” the immune system.

Keywords: Autologous hematopoietic stem cell transplantation, systemic sclerosis, scleroderma.

No se contó con ningún
financiamiento para la realización
de este manuscrito.

CORRESPONDENCIA:

Dra. María Josefina Molina.
Entre Ríos 3160. B1636GBF Olivos.
Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Mail: josefinam28@hotmail.com

INTRODUCCION

La esclerosis sistémica (ESD) es una enfermedad autoinmune crónica, progresiva, multisistémica, caracterizada por daño endotelial difuso, activación inmune y depósito excesivo de matriz extracelular, manifestándose por endurecimiento cutáneo y compromiso orgánico de pulmón, corazón, tracto gastrointestinal y riñones, entre otros (1). El curso clínico de la ESD varía desde un desorden con escaso y lento componente cutáneo hasta una enfermedad rápidamente progresiva con severa induración cutánea y compromiso de uno o más órganos con alto riesgo de morbilidad y mortalidad del 30 %-50 % a los 5 años en este último subgrupo de pacientes (2-5).

Un *score* de Rodnan modificado (SRm) mayor a 14 puntos es considerado un factor de mal pronóstico cutáneo y predictor de compromiso multiorgánico.

EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) emitió recomendaciones para el tratamiento de la esclerodermia, donde metotrexato debe ser considerado para compromiso cutáneo inicial y ciclofosfamida para compromiso intersticial pulmonar (6,7). Estas opciones terapéuticas solo ofrecen un modesto beneficio en retardar la progresión de la enfermedad o mejorar el compromiso pulmonar intersticial pero no revierten el curso natural de la enfermedad, frecuentemente mortal (4,8,9). Además, EULAR recomendó que el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) debe ser considerado para el tratamiento de esclerodermia rápidamente progresiva y con riesgo de compromiso orgánico (7).

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

En el TACPH se emplean células progenitoras hematopoyéticas propias. Es potencialmente curativo para ciertos tipos de leucemias, linfomas, mielomas, así como, para otros desórdenes no malignos y algunas enfermedades autoinmunes.

Las indicaciones generales para TACPH según la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) son:

1. *Standard of care* donde la indicación para TACPH es definido y sostenido por la evidencia,
2. *Standard of care, clinical evidence available* donde los estudios observacionales y los grandes ensayos clínicos no están disponibles pero el TACPH mostró ser una terapéutica efectiva,
3. *Standard of care, rare indication* para enfermedades raras donde el TACPH demostró efectividad pero los estudios observacionales y los grandes ensayos clínicos no son factibles de realizarse,

4. *Development* para enfermedades donde los estudios clínicos de fases tempranas y/o preclínicas demostraron que el TACPH es una opción terapéutica promisoriosa.
5. *Not generally recommended* donde la evidencia disponible no sostiene el uso rutinario del TACPH (10).

El procedimiento del TACPH consta de tres etapas:

1. Movilización de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea hacia la sangre periférica seguida de su recolección.
2. Administración del régimen condicionante: no mieloablato o mieloablato.
3. Infusión de células progenitoras hematopoyéticas autólogas (CPHA) con o sin selección de CD34+ (11).

El empleo de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica ha reemplazado a la médula ósea como fuente de progenitores. Los protocolos incluyen la administración, entre otros, de ciclofosfamida (CF) 2-4 gr/m² en combinación con factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) y la obtención de las CPHA se logra mediante leucaferesis con o sin selección de CD34+ antes de la criopreservación (11). La combinación de CF y G-CSF no solo reduce el número de linfocitos T (LT) autorreactivos, sino que además protege contra la exacerbación de la enfermedad, observada frecuentemente cuando se emplea G-CSF solo (12). En pacientes con esclerodermia se debe recordar que las dosis de CF empleadas en el TACPH pueden tener complicaciones tales como cardiotoxicidad, hemorragia e infecciones (13).

El uso de regímenes condicionantes de reducida intensidad y la introducción de regímenes no mieloablativos han disminuido las recaídas y la incidencia de neoplasias hematológicas. Estos regímenes tienen como objetivo eliminar por completo las células autorreactivas del sistema inmunológico. El régimen no mieloablato produce una supresión máxima del sistema inmune sin destruir las células progenitoras de la médula ósea, y permite su recuperación más rápida (14). Mientras que el régimen mieloablato con la irradiación corporal total y/o la administración de agentes quimioterápicos, es un tratamiento más agresivo, borra casi completamente los linfocitos autorreactivos y todas las células de la médula ósea. Ambas técnicas permiten la ablación de linfocitos autotolerantes responsables de la enfermedad autoinmune subyacente (15). La evolución a corto o largo plazo del TACPH ha mejorado debido a la estricta pre selección de pacientes que serían sometidos al mismo debido en parte a un minuciosa selección mediante nuevas técnicas diagnósticas y adecuados tratamientos antimicrobianos que disminuyen las complicaciones infecciosas y la mortalidad postrasplante (11).

MECANISMO INMUNOLOGICOS DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS. PRINCIPIO DE TOLERANCIA

La ESD está asociada con una desregulación Th1/Th2 con predominancia de células Th2 y desarrollo de LT y linfocitos B (LB) autorreactivos dirigidos contra autoantígenos produciendo daño orgánico (16). Considerando esto, el objetivo del TACPH en esclerodermia es reconstituir un nuevo sistema inmune con supresión de clones inmunes autorreactivos. Estos nuevos LT son más tolerantes debido a la educación tímica de las células derivadas de la reinfusión de células progenitoras hematopoyéticas. Los precursores de LT emigran desde la médula ósea al timo, donde si la concentración y la afinidad de los autoantígenos es adecuada para unirse al receptor específico de los LT, son sometidos a apoptosis o anergia. El resultado de este procedimiento es un "reseteo immune" con erradicación del sistema inmune preexistente que es reemplazado por un nuevo repertorio inmune con reinstalación de un sistema de regulación apropiado (16).

El TACPH puede restablecer la tolerancia inmunológica mediante tres mecanismos:

1. Lleva a un aumento del número de Fox P3+LT regulador con preservación de la tolerancia.
2. Produce la reactivación de la función tímica lo que lleva a tolerancia "juvenil" del sistema inmune.
3. Produce la lisis y apoptosis de células plasmáticas mediante el uso de timoglobulina dirigida contra autoanticuerpos de larga vida (17). La reconstrucción inmune posterior al trasplante, produce un profundo cambio en las poblaciones de células circulantes con reactivación funcional y agrandamiento del timo definido como "rebote tímico" (17).

Luego del régimen condicionante, se produce una marcada pancitopenia que afecta varios subsets de linfocitos. Postrasplante, los LB, los LT *natural killer* y los LT CD8+ aumentan progresivamente hasta alcanzar valores pre-trasplante a los 2 a 3 años. La recuperación de LT CD8+ es más lenta que el resto y con frecuencia incompleta, en particular, en aquellos pacientes con esclerodermia que respondieron mejor al TACPH (18). Se conoce que el número absoluto de LT reguladores aumenta significativamente a los 12 meses pos-trasplante coincidiendo con el rebote tímico (19). Además en pacientes con ESD respondedores al TACPH se observa un elevado porcentaje de CD4+CD25^{high}FoxP3+Treg y un aumento de LT PD-1+ (*programmed death-1+*) responsables de inducir autotolerancia en los LT recientemente generados, lo que podría sugerir una participación de moléculas reguladoras en el reseteo inmunológico (19).

EFICACIA DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Diversos estudios observacionales, estudios randomizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas demostraron la efectividad del TACPH en pacientes con esclerodermia (10, 15, 20-35).

La ASBMT en colaboración con el Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) reunieron a expertos en trasplante y reumatólogos para emitir recomendaciones sobre la potencial indicación de TACPH en pacientes con esclerodermia (35). Basándose en evidencia de alta calidad, concluyeron que el TACPH debe ser considerado como una indicación *Standard of Care* para pacientes con ESD (35).

Recientes estudios randomizados abiertos (ASSIST, ASTIS y SCOT) en pacientes con esclerodermia demostraron mayor efectividad del TACPH comparado con pacientes tratados con CF 750 mg/m²/mes (29-31).

Estos tres estudios difieren en algunos aspectos. En los estudios ASSIST y ASTIS los pacientes recibieron TACPH no mieloablatoivo mientras que aquellos que participaron en el estudio SCOT se realizó TACPH mieloablatoivo con irradiación corporal total. En los estudios ASTIS y SCOT se emplearon CPH con selección de CD34+ mientras que esto no sucedió en el ASSIST (29-31).

En el estudio ASSIST (*American Scleroderma Stem Cell vs Immune Suppressive Trial*), se incluyeron 19 pacientes con esclerodermia difusa: 10 fueron sometidos a TACPH no mieloablatoivo y 9 pacientes recibieron 6 pulsos IV consecutivos de CF. Los 10 pacientes sometidos a TACPH con CPH mejoraron el SRm y la capacidad vital forzada (CVF) vs. ningún paciente en el grupo control tratados con CF (Tabla 1). Ocho pacientes con CF presentaron progresión de la enfermedad y el restante se mantuvo estable. Siete pacientes que fallaron al tratamiento con CF, luego del primer año, fueron rescatados con TACPH con mejoría clínica y de la función pulmonar y no tuvieron complicaciones. Luego de 2 años de seguimiento, los 17 pacientes sometidos a TACPH (10 inicialmente en trasplante y 7 rescatados en el grupo CF) presentaron significativa mejoría en el SRm, en el compromiso pulmonar y en la calidad de vida (29).

En el estudio ASTIS (*Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma*), de los 156 pacientes con ESD randomizados, se incluyeron 71 en el grupo TACPH no mieloablatoivo con CPH-CD34+ y 57 recibieron pulsos mensuales IV sucesivos de CF durante 12 meses. Los pacientes en TACPH presentaron mayor sobrevida libre de eventos (muerte o desarrollo persistente de falla de órganos mayores: pulmón, corazón o riñón) y mayor sobrevida general a largo plazo, mejoría del compromiso cutáneo, mejor CVF predicha, mejor capacidad pulmonar total predicha, mejor funcionalidad y mejor calidad de vida comparado con pacientes tratados con CF a los 2 años de seguimiento (Tabla 1) (30).

En el estudio SCOT (*Scleroderma: Cyclophosphamide or Transplantation*), de 75 pacientes randomizados se incluyeron 33 pacientes a TACPH mieloablatoivo con irradiación corporal total CPH-CD34+ y 37 pacientes recibieron 12 pulsos IV mensuales consecutivos de CF. Se demostró una mejoría significativa del *score* de rango global compuesto (muerte y sobrevida libre de eventos), mayor sobrevida libre de eventos, mayor sobrevida general, mejoría en SRm,

HAQ-DI y calidad de vida en el grupo de TACPH comparado con pacientes tratados con CF IV mensual a 54 meses y 72 meses de seguimiento (Tabla 1). El mayor beneficio se observó en pacientes no fumadores. Además, se observó que solo el 9 % de pacientes en el grupo de TACPH requirieron drogas modificadoras de la enfermedad comparados con el 44 % de los tratados con CF al final del seguimiento (31).

Tabla 1. Comparación entre los tres estudios randomizados evaluando las características de los estudios, eficacia y seguridad del TACPH vs. tratamiento con CF IV en pacientes con esclerodermia

Características de los estudios	ASSIST	ASTIS	SCOT
Diseño del estudio	Randomizado abierto fase II	Randomizado abierto fase III	Randomizado abierto fase III
Población total	19	156	75
Grupo en TACPH	10	75	34
Grupo control	9, CF 6 pulsos IV mensuales	75, CF 12 pulsos IV mensuales	37, CF 12 pulsos IV mensuales
Tiempo de evolución de ESD	≤4 años	≤4 años	≤5 años
Período de reclutamiento	2006 – 2009	2001 – 2009	2006 – 2011
Procedimiento			
Mobilización	CF 2 g/m2, G-CSF	CF 4 g/m2, G-CSF	Solo G-CSF
Régimen condicionante	CF 200 mg/kg, G-AT de conejo	CF 200 mg/kg, G-AT de conejo	CF 120 mg/kg, G-AT equina
Irradiación corporal total	NO	NO	SI 800 cGy con blindaje pulmonar y renal
Manipulación de CPH	Ninguna	Selección de CD34+	Selección de CD34+
Criterios de inclusión	<60 años ESD difusa Duración de enfermedad ≤4 años SRm >14	18 a 65 años ESD difusa Duración de enfermedad ≤4 años SRm ≥15	18 a 69 años ESD difusa Duración de enfermedad ≤5 años SRm ≥16
Criterios de exclusión	Compromiso orgánico: DLCO <80 % o descenso de CVF ≥10 % o fibrosis pulmonar o imagen en vidrio esmerilado en TCTAR, alteraciones ECG, alteraciones TGI CF previa >6 pulsos IV PAP media >25 mmHg FEy VI <40 % CVF predicha <45 % Creatinina >177 umol/L HIV Embarazo	Compromiso pulmonar, renal o cardíaco CF previa >6g IV o >3g/mes VO PAP media >50 mmHg FEy VI <45 % ----- Clear creatinina <40 ml/min	Compromiso pulmonar: CVF o DLCO predichas <70 % o vidrio esmerilado en TCTAR, compromiso renal CF previa >3g/m2 o >4g/mes VO o >6g IV PAP media >30 mmHg FEy VI <50 % CVF predicha <45 % o DLCO predicha <40 % Clear creatinina <40 ml/min
Seguimiento	Media 2,6 años	Media 5,8 años	Corte a 4,5 años Seguimiento total 6 años
Medida primaria de evaluación	Descenso ≥25 % en SRm o aumento >10 % en CVF a los 12 meses	Sobrevida libre de eventos	<i>Score</i> de rango global compuesto a los 54 meses
Uso previo de CF	10 %	17 %	22 %
Sobrevida libre de eventos*	80 % (2,6 años)	81 % (4 años)	79 % (4,5 años)
Sobrevida general	----	84 % (4 años)	86 % (4,5 años)
Mejoría en SRm	100 %	ABC media -19,9 (DS 10.2)	100 %
Mejoría en CVF predicha	100 %	ABC cambio medio 6,3 (DS 18,3)	49 %
Mortalidad relacionada TACPH	0 %	10 %	3 % (4,5 años)
Mortalidad relacionada TACPH en el 1° año	0 %	10 %	0 %
Mortalidad en general	0 %	24 %	9 %
Eventos adversos serios	-----	62,9 % (2 años)	74 % (6 años)
Infecciones serias	-----	10,1 % (2 años)	18 % (6 años)
Cáncer	-----	1,4 % (2 años)	5,8 % (6 años)
Rescate de pacientes en CF con TACPH o con DMs	7/9 recibieron TACPH luego del año	8/75 recibieron TACPH luego 2 años	44 % recibieron DMs durante el seguimiento (4,5 años)
Evolución de pacientes rescatados con TACPH	Mejoría 100 %	Mejoría en 90 % (7/8 pacientes). Una muerte por leucemia mieloide aguda relacionada al TACPH	-----

TACPH: trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. ESD: esclerosis sistémica. CF: ciclofosfamida. G-AT: globulina antitímocítica. CPH: células progenitoras hematopoyéticas. SRm: score de Rodnan modificado. ABC: área bajo la curva. CVF: capacidad vital forzada. DLCO: difusión de monóxido de carbono. TCTAR: tomografía computada de tórax de alta resolución. ECG: electrocardiograma. TGI: Tracto gastrointestinal. DMs: drogas modificadoras de la enfermedad. *Sobrevida libre de eventos se definió como sobrevida sin alguno de los siguientes eventos: 1- muerte; 2- fallo respiratorio (descenso >30 % en la DLCO o un descenso >20 % en CVF predicha, pO2 arterial en reposo <60 mmHg o pCO2 >50 mmHg sin suplemento de O2, o saturación de O2 en reposo <88 % con oxímetro de pulso); 3- fallo renal (diálisis crónica >6 meses o trasplante renal) y; 4- cardiomiopatía (disnea clase funcional III – IV o fracción de eyección <30 % por ecocardiograma Doppler).

SEGURIDAD DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Los tres estudios randomizados (ASSIST, ASTIS y SCOT) evaluaron la seguridad del TACPH vs. aquellos tratados con CF.

Cabe destacar que en el estudio ASSIST, no se presentaron muertes en ambos grupos durante los 2 años de seguimiento, incluidos aquellos pacientes que inicialmente recibieron CF y luego del primer año fueron rescatados con TACPH (29). Los pacientes con TACPH incluidos en los otros dos estudios presentaron mayor mortalidad relacionada al trasplante y mayor frecuencia de eventos adversos serios (30,31).

En el estudio ASTIS se observaron 60 eventos en ambos grupos durante el tiempo de seguimiento. En el grupo de TACPH se observaron 22 eventos: 19 muertes y 3 fallas orgánicas irreversibles (1 fallo pulmonar y 2 fallos renales). De las 19 muertes: 8 pacientes murieron por causas relacionadas al tratamiento en el primer año, 9 por progresión de la enfermedad, 1 por enfermedad cerebrovascular y 1 por cáncer hematológico. Siete de los 8 pacientes que fallecieron por causas relacionadas al trasplante eran fumadores. Las causas de muerte relacionadas al tratamiento en los 8 pacientes en TACPH fueron por infarto de miocardio, fallo cardíaco, infección por Epstein-Barr, linfoma y síndrome de distress respiratorio agudo. En los pacientes con CF, se observaron 38 eventos: 30 muertes (19 por progresión de la enfermedad, 4 por enfermedad cardiovascular, 5 por cánceres hematológicos y 2 por otras causas) y 8 fallos orgánicos irreversibles (3 fallos pulmonares, 2 fallos cardíacos y 3 fallos renales). De estos pacientes con fallo orgánico irreversibles, 7 fallecieron tardíamente. Cabe destacar que los pacientes tratados con CF presentaron más muertes y mayor frecuencia de fallo orgánico irreversibles en comparación con aquellos en TACPH pero ninguno de ellos falleció por causas directamente relacionadas con CF. En ambos grupos, 10 pacientes presentaron hipertensión pulmonar (HTP) y de estos 5 fallecieron. Los eventos adversos serios (EAS) y las infecciones virales fueron significativamente más frecuentes en el grupo de TACPH comparados con pacientes tratados con CF. Los virus frecuentemente involucrados fueron citomegalovirus, Epstein-Barr, virus de herpes simple, virus varicela zoster y virus de hepatitis B.

Luego del seguimiento de 2 años 10 pacientes fueron rescatados: 8 pacientes del grupo CF fueron sometidos a TACPH y 2 pacientes del grupo de TACPH fueron rescatados con CF (30).

En el estudio SCOT, se observaron 21 muertes durante los 72 meses de seguimiento: 7 en el grupo TACPH y 14 en el grupo CF. De los 7 pacientes fallecidos en el grupo de TACPH: 3 no llegaron a recibir TACPH (2 por causas desconocidas y 1 por hemorragia pulmonar), 2 fallecieron por causas relacionadas al tratamiento (1 por meningitis por

Enterococo y 1 por leucemia mieloide aguda) y 2 por fallo orgánico, pero ninguna de estas muertes ocurrió durante el primer año postrasplante. En el grupo tratado con CF, de los 14 pacientes fallecidos, 3 fueron por progresión de la enfermedad, 1 por tromboembolismo pulmonar, 4 por fallo respiratorio, 1 por HTP, 1 por arritmia, 3 por sepsis y 1 por causa desconocida (31).

En el grupo de TACPH la mortalidad relacionada al mismo fue del 3% a los 54 meses y del 6% a los 72 meses mientras que los pacientes tratados con CF tuvieron el doble de muertes pero ninguna directamente relacionada al tratamiento (31).

La presencia de EAS fue más frecuente en el grupo de TACPH que en el grupo de CF y ocurrieron dentro de los 2 primeros años. La presencia de infecciones serias fue más frecuente en pacientes en TACPH, siendo las infecciones virales las más prevalentes y dentro de estas la más frecuente fue por virus de varicela zoster (31).

Es importante destacar, que los pacientes con ESD sometidos a TACPH presentaron mayor mortalidad relacionada al trasplante y mayor número de EAS dentro del primer y segundo año del tratamiento cuando se compara con aquellos tratados con CF quienes presentaron mayor mortalidad en general relacionada, principalmente a progresión de enfermedad.

CONCLUSIONES

Metaanálisis, estudios randomizados y revisiones sistemáticas sostienen que el TACPH en pacientes con esclerodermia temprana (no mayor a 5 años de evolución) difusa, con compromiso cutáneo rápidamente progresivo y leve compromiso orgánico, es más efectivo que las terapias convencionales, tales como ciclofosfamida, para inducir sobrevida libre de eventos y sobrevida en general a largo plazo, disminuir el compromiso cutáneo y estabilizar la función de órganos internos, principalmente la función pulmonar y mejorar la calidad de vida en estos pacientes (10,15,20-35). Así mismo, los pacientes que fallaron previamente con CF obtuvieron beneficios clínicos al ser rescatados con TACPH.

En tres estudios randomizados (ASSIST, ASTIS, SCOT) lo más importante a destacar es que el rango de sobrevida libre de eventos en los pacientes con esclerodermia sometidos a TACPH fue del 64% al 70% a los 5 años con reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas en forma sostenida y mejoría del compromiso cutáneo, pulmonar y de la calidad de vida comparado con pacientes tratados con CF en dosis convencionales (29-31,33,35).

En Argentina, recientemente, se realizó el primer TACPH en un paciente varón con diagnóstico de esclerodermia difusa con empeoramiento rápidamente progresivo del compromiso cutáneo (SRm de 38 puntos en el último año) y con leve

compromiso pulmonar intersticial. A diferencia de los trabajos publicados y expuestos en esta revisión, este paciente presentó una enfermedad de larga evolución (15 años). El paciente fue sometido a un TACPH no mieloablativo con CPH-CD34+. A un año de seguimiento, se observó franca mejoría del SRm de 38 puntos pretrasplante a 9 puntos, mejoría en el estado nutricional, mejoría en la funcionalidad respiratoria, mejor calidad de vida y sin complicaciones relacionadas al trasplante (36).

Debemos recordar que los pacientes con esclerodermia difusa rápidamente progresiva tienen un importante riesgo de mortalidad inherente a la enfermedad (30-50% a los 5 años) y esto justificaría el riesgo relativo de complicaciones y mortalidad por el TACPH (3-10%) durante el primer año postrasplante.

Existen varios factores asociados a menor sobrevida a largo plazo en pacientes con ESD entre ellos: sexo masculino, mayor edad, endurecimiento cutáneo difuso con un SRm >14 puntos y compromiso orgánico (corazón, pulmón y riñón) (37-39). La rápida progresión del compromiso cutáneo es considerada per se como un factor de riesgo independiente para mortalidad temprana y para el desarrollo de crisis renal esclerodérmica (37). Teniendo en cuenta estas consideraciones y planteándose una "ventana de oportunidad", los mejores candidatos para ser sometidos a TACPH serían aquellos pacientes no fumadores con esclerodermia temprana (no mayor a 5 años de evolución), difusa, con severo compromiso cutáneo, rápidamente progresivo

(SRm >14 puntos) y con mínimo compromiso orgánico pulmonar, cardíaco o renal.

De esta manera la clave radica en identificar a aquellos pacientes con esclerodermia con alta probabilidad de obtener mejoría con el TACPH y con bajo riesgo de desarrollar complicaciones postrasplante.

Todos los pacientes candidatos a TACPH deberán ser sometidos a una exhaustiva evaluación pre-trasplante mediante evaluación cardiovascular con RMN cardíaca, para evaluar fibrosis miocárdica, ecocardiograma Doppler color y eventual cateterismo cardíaco derecho para descartar HTP, estimación del compromiso pulmonar mediante TCTAR y test funcionales respiratorios y valoración de afectación digestiva, así también, minimizar el riesgo de infecciones relacionadas con las diferentes drogas inmunosupresoras y el régimen condicionante que deberá ser utilizado previo al trasplante.

De todo lo anteriormente expuesto, concluimos que el TACPH es una opción recomendada para tratar pacientes con esclerodermia temprana, rápidamente progresiva con leve compromiso orgánico, incluso ante falla a ciclofosfamida.

Para minimizar los riesgos del TACPH se requiere del trabajo en conjunto de un médico especialista en reumatología experto en el manejo de pacientes con ESD y de un centro de trasplante con adecuada experiencia en el procedimiento y no perder la ventana de oportunidad antes que ocurra o eventualmente empeore el componente orgánico basal.

BIBLIOGRAFÍA:

- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747.
- Medsgar TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, et al. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S42-S46.
- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2246-2255.
- Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 year: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2012;51:1017-1026.
- Rebeiro P, Moore J. The role of autologous haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune disorders. *Intern Med* J. 2016;46:17-28.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:620-628.
- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1327-1339.
- Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2014;66:1625-1635.
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354:2655-2666.
- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1863-1869.
- Burgos R, Bullorsky E, Foncuberta MC, et al. Indicaciones de trasplante de células hematopoyéticas. sah.org.ar/docs/417-446.
- Burt RK, Fassas A, Snowden J, van Laar JM, Kozak T, et al. Collection of hematopoietic stem cells from patients with autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:1-12.

13. Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet*. 2013;381:1116-1124.
14. Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for non malignant diseases. *JAMA*. 2008;299:925-936.
15. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara E, Maglione W, Minniti A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:2390.
16. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360:1989-2003.
17. Roord ST, de Jager W, Boon L, Wulffraat N, Martens A, et al. Autologous bone marrow transplantation in autoimmune arthritis restores immune homeostasis through CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells. *Blood*. 2008;111:5233-5241.
18. Farge D, Henegar C, Carmagnat M, Daneshpouy M, Marjanovic Z, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous bone marrow transplantation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1555-1563.
19. Arruda LCM, Malmegrim KCR, Lima-Junior JR, Clave E, Dias JBE, et al. Immune rebound associates with a favorable clinical response to autologous HSCT in systemic sclerosis patients. *Blood Adv*. 2018;2:126-141.
20. Henes JC, Koetter I, Horger M, Schmaizing M, Mueller K, et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa based conditioning in patients with systemic sclerosis and cardiac manifestations. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:919-922.
21. Henes JC, Schmalzing M, Vogel W, Riemekasten G, Fend F, et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis—a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations. *J Rheum*. 2012;39:269-275.
22. Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010;95:284-292.
23. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:98-104.
24. Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, Abidi M, Chen CS, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood*. 2007;110:1388-1396.
25. Oyama Y, Barr WG, Statkute L, Corbridge T, Gonda EA, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:549-555.
26. Del Papa N, Onida F, Zaccara E, Saporiti G, Maglione W, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52:53-58.
27. Binks M, Passweg JR, Furt D, McSweeney P, Sullivan K, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:577-584.
28. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Mitoma H, Niino H, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+T cells. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:944-952.
29. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, et al. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (AS-SIST): an open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:498-506.
30. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2490-2498.
31. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, et al. Myeloablative autologous stem cell transplantation for severe scleroderma. *New Engl J Med*. 2018;378:35-47.
32. Sullivan KM, Shah A, Sarantopoulos S, Furst DE. Review: Hematopoietic stem cell transplantation for scleroderma: effective immunomodulatory therapy for patients with pulmonary involvement. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;68:2361-2371.
33. Eyraud A, Scoupe L, Barnette T, Forcade E, Lazaro E, et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systemic review of the literature. *Br J Dermatol*. 2018;178:650-658.
34. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, et al. Systemic sclerosis as an indication for autologous hematopoietic cell transplantation: Position statement for the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24:1961-1964.
35. Shouval R, Furie N, Raanani P, Nagler A, Gafter-Gvili A. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:937-944.
36. Nitsche A, Real J, Requejo A, Milovic V. Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en esclerodermia. Mendoza, Argentina. 14-17 Noviembre 2018 [abstract 102].
37. Domsic RT, Rodríguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:104-109.
38. Maurer B, Graf N, Michel BA, Müller-Ladner U, Czirják L, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1124-1131.
39. Steen VD, Medsger TA, Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2828-2835.

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades inflamatorias oculares.

Enfermedad autoinmune: Escleritis.

Recibido 15/04/2019

Aceptado 15/06/2019

Escleritis y enfermedades sistémicas. ¿Qué debemos saber?

Scleritis and systemic diseases. What should we know?

Juliana Montoya, Maria S. Ormaechea, Ariel Schlaen.

Servicio de Oftalmología.
Hospital Universitario Austral.
Prov. de Buenos Aires. Argentina.

Juliana Montoya
juliana2094@gmail.com

Maria S. Ormaechea
mariaoledadormaechea1987@gmail.com

Ariel Schlaen
ariel.schlaen@gmail.com

Resumen

La escleritis es un proceso inflamatorio de la esclera, que puede comprometer tejido adyacente, con un amplio espectro de presentación y severidad de la enfermedad. Puede presentar desde episodios autolimitados hasta procesos rápidamente progresivos y destructivos. Se asocia con manifestaciones sistémicas entre un 30 a un 50 % de los pacientes. Esta asociación puede influir en la gravedad de la enfermedad y las implicaciones pronósticas. La clasificación de la escleritis es clínica y se relaciona con el origen etiológico autoinmune o infeccioso. El origen infeccioso se debe descartar antes de instaurar algún tratamiento antiinflamatorio / inmunosupresor. Su localización puede ser anterior o posterior a la ora serrata y una de sus mayores complicaciones es el adelgazamiento escleral o necrosis con alta posibilidad de pérdida del globo ocular. Con la disponibilidad de nuevas pruebas sistémicas y las diferentes modalidades de tratamiento, la relación entre la escleritis y la enfermedad sistémica se ha vuelto cada vez más importante. Una comunicación adecuada entre las diferentes especialidades es necesaria para un abordaje acertado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes

Palabras claves: escleritis, vasculitis sistémicas, enfermedades autoinmunes sistémicas.

Abstract

Scleritis is an ocular inflammatory condition that involves the sclera an episclera, with a broad spectrum of presentation and severity. It may present from an autolimited to a rapidly progressive and destructive course. It is associated with systemic manifestations between 30 to 50% of the patients. This association may have impact on the disease severity, and prognosis. The classification of scleritis is clinically made, and may be related to the autoimmune or infectious etiology. The latter origin must be ruled out previously to indicate anti-inflammatory/immunosuppressive treatment. Scleritis location may be anterior or posterior to the ora serrata, and one of the most severe complications is the scleral thinning with a high risk of the globe structure. Currently, given the availability of novel diagnostic tests and treatment modalities, the association between scleritis and systemic diseases became increasingly relevant. Interdisciplinary approach between the different specialties is necessary in order to achieve a suitable management in the diagnosis, treatment and follow up of these patients.

Keywords: Scleritis, systemic vasculitis, systemic autoimmune diseases.

Conflicto de intereses:
Ninguno de los autores
posee algún conflicto de interés,
financiero o de consultoría, o alguna
relación institucional que podría dar
lugar a esa circunstancia.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Ariel Schlaen.
Arenales 981 2 ° Piso.
C1061AAE Ciudad Autónoma de
Buenos Aires. Argentina.
Tel: 54 9 11 4959-0200.
E-mail: ariel.schlaen@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La escleritis es una patología poco frecuente a nivel mundial, con escasos estudios de prevalencia. De acuerdo a estudios basados en población, la tasa de prevalencia es de 5,2 por 100.000 personas-años, con mayor predisposición en mujeres y es más frecuente entre los 30 y 60 años de edad (1,2). La asociación con enfermedades autoinmunes sistémicas, con peligro potencial para la vida, representa un 30 a 50 % de los casos (3). Entre las patologías asociadas a escleritis, la artritis reumatoide es la más frecuente. También se ha reportado asociación con policondritis recidivante, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, y artritis psoriásica (2-4). Entre las vasculitis se han descrito casos con granulomatosis con poliangeitis, poliarteritis nodosa, enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes con o sin polimialgia reumática y enfermedad de Behçet. La etiología infecciosa representa hasta un 10 % de los casos (4,5). Se ha reportado asociación con herpes zoster, herpes simple en menor medida, HIV, bacterias, hongos, y parásitos. También se han reportado escleritis tras cirugías oculares (6), y asociadas a neoplasias (4).

En esta revisión se realiza una descripción de las escleritis, su compromiso sistémico y su abordaje interdisciplinario.

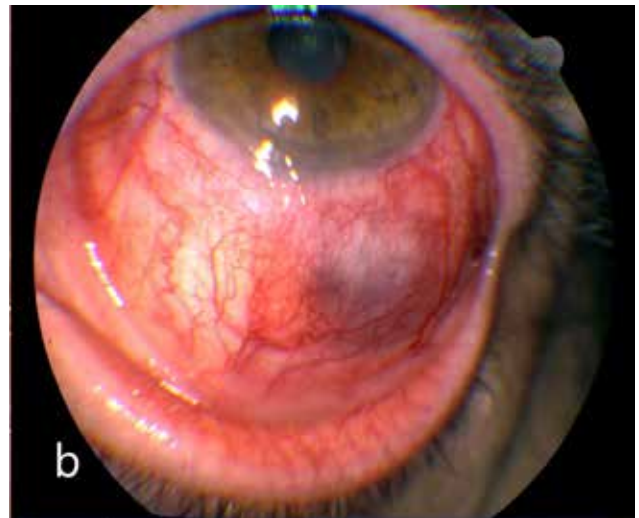
CLASIFICACIÓN DE LAS ESCLERITIS

Los conceptos desarrollados por Watson y col. (7) hace más de 40 años sobre la clasificación de la escleritis aún permanecen vigentes (Figuras a, b, c, d, e y f). Esta clasificación se realizó de acuerdo al compromiso inflamatorio episcleral, a la localización anatómica de la escleritis, y a las formas clínicas de escleritis anterior. Anatómicamente, la escleritis se divide de acuerdo a la inserción de los músculos rectos en anterior y posterior. La escleritis anterior se puede presentar de forma difusa, nodular y necrotizante. Cuando la escleritis necrotizante ocurre sin inflamación clínicamente aparente se denomina escleromalacia perforans, una forma muy rara de presentación y asociada con artritis reumatoide de muchos años de evolución (8).

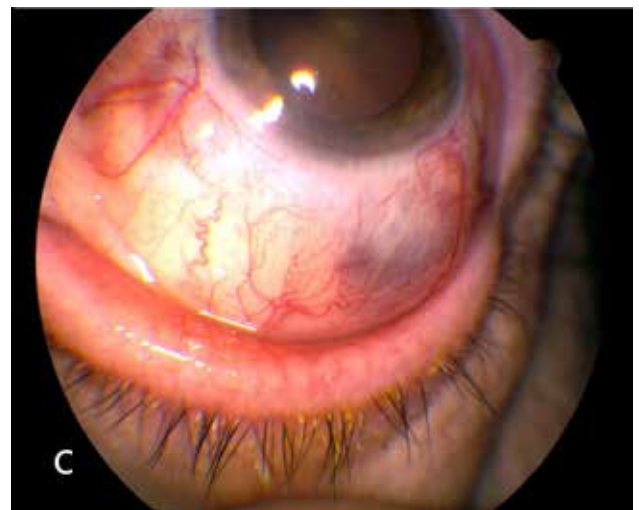
Según una serie retrospectiva de 120 casos correspondiente al estudio OASIS, la escleritis anterior representa el 90 % de los casos, y se manifiesta de forma difusa en el 62,5 %, y de forma nodular en el 20 % del total de las escleritis. La escleritis necrotizante sea o no inflamatoria abarca el 5,8 % de las escleritis, y en cambio tiene la proporción más alta de complicaciones y enfermedades sistémicas (3,9). La escleritis posterior ocurre en el 10,8 % de los casos (3,7,9).



a: con matiz violáceo por el edema escleral en el cuadrante temporal superior del ojo derecho



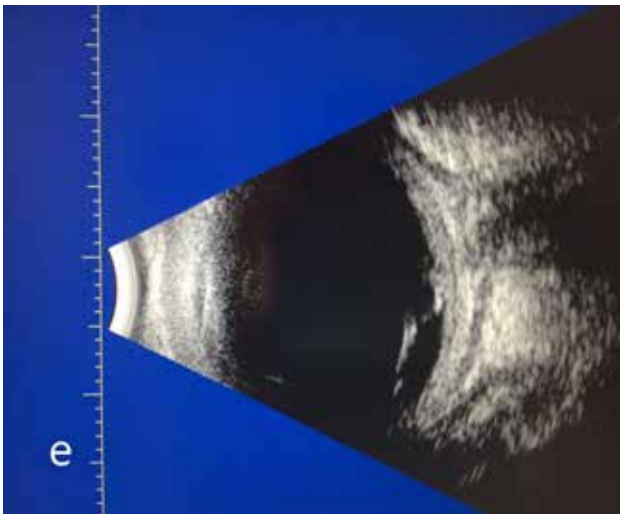
b: imagen de escleritis nodular en paciente de 57 años, con diagnóstico de artritis reumatoidea. Se observan 2 lesiones nodulares: una en el sector nasal, y otra en el sector ínfero temporal de la esclera del ojo izquierdo.



c: imagen del mismo paciente, tras la instilación de gotas de fenilefrina. Los nódulos de escleritis se demarcan claramente por la persistencia de la hiperemia.



d) Mujer, 62 años. Escleritis necrotizante en un paciente con diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis. Se puede observar la úlcera escleral avascular en el cuadrante nasal superior del ojo derecho.



e) Escleritis posterior idiopática en ojo izquierdo en mujer de 18 años de edad. La lesión es evidenciada por la ecografía que muestra la característica hipoeogenicidad retroescleral, que al rodear el nervio óptico conforma el denominado "signo de la T".



f) retinografía color de la paciente de la figura e, que muestra inflamación del disco óptico, asociada a un desprendimiento exudativo de la retina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS EPIESCLERITIS Y DE LAS ESCLERITIS

La epiescleritis es una condición benigna y recurrente de predominio en mujeres jóvenes. Se presenta con dolor de baja intensidad, frecuentemente unilateral, con dilatación de los vasos superficiales epiesclerales. Es fácil diferenciarla de una escleritis al realizar la prueba con instilación tópica de fenilefrina, provocando el blanqueamiento de la lesión. Su curso es autolimitado y puede requerir poco o ningún tratamiento. No es frecuente su asociación con enfermedades autoinmunes, pero existen algunas series de casos que demuestran una relación con estas últimas (2,4,7).

La escleritis también es más frecuente en mujeres entre los 40 y 60 años de edad, y puede ser bilateral en el 50 % de los casos, con manifestación inicial en un solo ojo (7,8). El dolor ocular es intenso, persistente, que despierta al paciente de noche. La esclera adquiere un color rojo intenso o violáceo, con gran sensibilidad al tacto. Un tono azulado implica un adelgazamiento de la esclera que trasluce el tejido uveal. El grado de enrojecimiento y adelgazamiento de la esclera se ve más fácilmente a la macroscopía bajo la luz del día, que al examen biomicroscópico con lámpara de hendidura (Tabla 1).

Tabla 1. Tabla comparativa de características clínicas de escleritis versus epiescleritis

Características generales de epiescleritis y escleritis	Epiescleritis	Escleritis
Edad/Género	47 años(m) /64% mujeres	54años(m)/71% mujeres
Dolor	Molestia	Severo, insoportable
Instauración	En horas	En días
Lateralidad	Bilateral 40 %	Bilateral 40 %
Test de fenilefrina	Desaparece	Persiste
Pronóstico	Se resuelve en 1 a 2 sem, recurrencias estacionales	Requiere tratamiento sistémico, secuelas, recidivas frecuentes

ETIOLOGÍA

Entre las causas de escleritis se han descrito de origen infeccioso, enfermedades autoinmunes de tejido conectivo, vasculitis sistémicas, e idiopáticas (Tabla 2).

Etiología infecciosa

En las escleritis de origen infeccioso, su manifestación es generalmente unilateral y de inicio súbito. En las de origen bacteriano o fúngico puede observarse secreción purulenta. El dolor ocular puede ser de moderado a severo y asociarse con uveítis o con queratitis infecciosas. Las más frecuentes son de origen viral, por virus del grupo herpes (10). El compromiso escleral bacteriano por *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp y *Pseudomona aeruginosa* de presentación posquirúrgica ha sido reportado (6). Otras etiologías descritas más inusuales

Tabla 2. Enfermedades asociadas con escleritis

Origen etiológico	Entidades específicas
Enfermedades infecciosas	Herpes VHS/VZV Tuberculosis Sífilis VIH Hepatitis B y C Enfermedad de Lyme
Vasculitis sistémicas	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu Poliarteritis nodosa Granulomatosis con poliangiitis Granulomas con poliangiitis eosinofílica Nefropatía por IgA
Enfermedades inflamatorias sistémicas	Artritis reumatoide Espondiloartropatías seronegativas Artritis idiopática juvenil Artritis reactiva Sarcoidosis Lupus eritematoso sistémico Polimiositis Policondritis recidivante Enfermedad de Behcet
Enfermedades inflamatorias intestinales	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa
Secundarias a medicamentos	Bifosfonatos Etanercept
Enfermedades cutáneas	Rosácea Porfiria

son la enfermedad de Lyme, la tuberculosis, la sífilis y el VIH (4,11). Los hongos son una causa infrecuente de escleritis séptica, y pueden permanecer sin diagnóstico durante meses. Entre ellos, los casos reportados con mayor frecuencia son por *Aspergillus flavus* (12).

Etiología autoinmune

La asociación sistémica con escleritis se encuentra reportada hasta en el 50 % de los casos (3,5). En la escleritis necrotizante se halla una asociación con enfermedad sistémica hasta en el 80 % de los casos (5). En orden decreciente de frecuencia, las enfermedades de origen autoinmune asociadas con escleritis son la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangiitis, las espondiloartropatías seronegativas, la policondritis recidivante, y el lupus eritematoso sistémico. Es interesante destacar que, varios estudios realizados en los últimos años en centros de referencia terciarios y de clínicas basadas en la comunidad, muestran un cambio en la frecuencia de las enfermedades sistémicas asociadas observadas en pacientes con escleritis. Estas investigaciones muestran que, a pesar de la mayor frecuencia de artritis reumatoidea entre las enfermedades sistémicas asociadas a escleritis, las vasculitis sistémicas –en especial aquellas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos– se diagnostican más frecuentemente que antes en asociación a la inflamación escleral (13).

Si bien la artritis reumatoide (AR) es la enfermedad sistémica más comúnmente asociada con escleritis, esta última no es la manifestación ocular más frecuente en los pacientes con este padecimiento. De hecho, la xeroftalmia o el síndrome de Sjögren es el compromiso ocular más prevalente, presente incluso hasta un cuarto de los pacientes, mientras que la escleritis se ha reportado en un 0,2-6,3 % de los casos (8). El diagnóstico de artritis reumatoide precede al de la escleritis en el 90 % de los casos. Estudios recientes han mostrado que el anticuerpo anti-péptido cíclico citrulinado se halla fuertemente asociado con el compromiso ocular en pacientes con artritis reumatoide (14).

La segunda causa de escleritis de origen autoinmune se da principalmente en la granulomatosis con poliangiitis (GPA, antes enfermedad de Wegener) ANCA+ (15). Actualmente su prevalencia en la población general es <1 / 10.000 habitantes (4,16). Hasta un 58 % de los pacientes con esta vasculitis desarrollan compromiso ocular (17). La manifestación oftalmológica más común es la orbitaria (15 %), seguida de la escleral (7 %) (17). Representa entre 5 % y 7,8 % de todos los pacientes con escleritis. La forma necrotizante es una manifestación de alto impacto en su pronóstico final (18). En las espondiloartropatías seronegativas son pocos los casos reportados de escleritis. Se presentan como una condición benigna y autolimitada, siendo reportadas hasta en un 2,4 % de los pacientes (4).

La policondritis recidivante es una enfermedad autoinmune sistémica rara, caracterizada por la inflamación episódica de los tejidos cartilaginosos en todo el organismo. Estos brotes recurrentes de inflamación llevan a la destrucción permanente de las estructuras comprometidas. Esta enfermedad, que puede amenazar la vida del paciente, se asocia a manifestaciones oculares en el 65 % de los casos. La escleritis y la epiescleritis son las manifestaciones oftalmológicas más frecuentes, constituyendo hasta el 42 % de las mismas en algunas series (19).

En el lupus eritematoso sistémico, la manifestación más común también es la queratoconjuntivitis sicca por un síndrome de Sjögren secundario. Esta enfermedad inflamatoria puede comprometer prácticamente cualquier estructura del ojo (20). La serie de Dammacco y col mostró que la escleritis ocurre en cerca del 3 % de los pacientes con lupus (21). El desarrollo de escleritis necrotizante en esta dolencia es raro (22). También se han reportado casos de pacientes con LES y escleritis posterior (23,24).

Otras patologías menos frecuentes que se han reportado con escleritis son la enfermedad por IgG4 que es una enfermedad inflamatoria de la órbita, con mayor compromiso de la glándula lagrimal, y compromiso escleral (25). La enfermedad de Behcet y la sarcoidosis en ocasiones pueden originar escleritis (4,16).

Otras vasculitis asociadas con compromiso ocular son poliangiitis microscópica (MPA), granulomatosis Eosinofílica con poliangiitis (Churg-Strauss), y la poliarteritis nodosa (PAN), siendo las tres primeras vasculitis asociadas a ANCA y con mayores reportes de escleritis (18).

La escleritis también puede presentarse como un evento adverso poco frecuente de algunos medicamentos. Los casos notificados de escleritis se han atribuido a los bifosfonatos, incluidos el pamidronato, el ácido alendrónico, el risedronato, y el zoledronato (26). El etanercept se ha asociado con casos de inflamación ocular, incluida la escleritis (27). El mecanismo de la escleritis inducida por medicamentos es desconocido y a menudo se recomienda suspender el medicamento.

DIAGNÓSTICO

Dado que el diagnóstico de escleritis es relativamente poco frecuente en la práctica clínica, la posibilidad de evaluar y tratar una escleritis puede volverse abrumadora y más para los médicos no oftalmólogos. A cada paciente se le debe realizar una búsqueda sistémica relevante para establecer el diagnóstico correcto de escleritis.

Se debe realizar una historia clínica médica y oftalmológica con especial atención en síntomas de dolor articular, diarrea, nuevas erupciones, tos y disnea. Esta información puede señalar una enfermedad sistémica subyacente. Es necesario investigar antecedentes reumatológicos, como en los casos de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, una historia reumatológica negativa no descarta la existencia de una enfermedad autoinmune, como es el caso de las vasculitis sistémicas. Las causas infecciosas también son responsables de estos cuadros y un antecedente de cirugía ocular o diabetes podría ayudar a diferenciar entre una escleritis infecciosa y no infecciosa.

Un examen oftalmológico cuidadoso nos puede aportar datos relevantes y orientarnos a un posible diagnóstico etiológico. Una cuidadosa inspección de la esclera acerca de si tiene adelgazamiento o si existe riesgo de perforación, va a guiarnos sobre el inicio oportuno de tratamiento sistémico o la necesidad de intervención quirúrgica (28).

La realización de estudios de laboratorio debe estar orientada según la evaluación clínica realizada, pues no existe un único grupo correcto de pruebas de laboratorio para cada paciente con escleritis. De acuerdo a las posibles etiologías deben realizarse pruebas de laboratorio para descartar causas infecciosas, incluidas pruebas de sífilis y tuberculosis (Tabla 3). El aumento de la velocidad de sedimentación, la anemia, la leucocitosis, alteración del complemento y la detección de complejos inmunes circulantes pueden ser indicios de una enfermedad sistémica

Tabla 3. Estudios que deben realizarse en presencia de una escleritis

Propósito del estudio	Estudio específico
Evaluación sistémica	Hemoleucocitograma Creatinina y nitrógeno ureico en sangre Proteína C reactiva Velocidad de sedimentación globular Radiografía de tórax frente y perfil Radiografía de articulaciones
Etiología infecciosa	Prueba de Mantoux HIV 1 y 2 FTA ABS - VDRL Hepatitis B y C Cultivos Biopsia (sólo en casos de escleritis séptica)
Etiología autoinmune/autoinflamatoria	Factor reumatoideo ANA ANCA C y P HLA B27 Complemento Anticuerpos antipeptido citrulinado Enzima convertidora de angiotensina

subyacente del tejido conectivo y/o vasculitis, pero no son específicas.

Una prueba positiva para autoanticuerpos antineutrófilo citoplasmático (ANCA), especialmente el patrón de tinción citoplasmática (C-ANCA), es altamente específica para la GPA, mientras que la P-ANCA es más específica para poliangeitis microscópica. La prueba ANCA positiva puede ser un marcador de mayor severidad y de una vasculitis primaria no diagnosticada. Además, puede ayudar en el monitoreo del tratamiento sistémico, y su realización es necesaria en pacientes con escleritis (15,28).

Los anticuerpos antinucleares elevados (ANA), principalmente antígenos nucleares extraíbles (ENA) como el anti-dsDNA, anti-Sm y anti-RNP son indicativos de lupus eritematoso sistémico. Los niveles de factor reumatoide también son útiles en el diagnóstico de la AR. A pesar de que es inusual que la escleritis sea la presentación inicial de la AR, los pacientes con escleritis idiopática y un factor reumatoide positivo tienen más probabilidades de desarrollar artritis reumatoide.

Las pruebas de detección de HLA-B27 pueden ser útiles cuando se considera la enfermedad inflamatoria intestinal como causa de escleritis. Otras afecciones asociadas con el HLA-B27, como la artritis reactiva y la espondilitis anquilosante, se asocian con menos frecuencia a la escleritis (29).

La radiografía de tórax es útil en el diagnóstico de GPA y causas menos comunes de escleritis, como la sarcoidosis y el síndrome de Churg-Strauss. Las radiografías de las articulaciones sintomáticas pueden revelar cambios artríticos. La tomografía computarizada y la resonancia

magnética pueden mostrar un engrosamiento escleral en la escleritis posterior y revelar una inflamación orbital asociada. La ecografía ocular es una herramienta necesaria en los casos de sospecha de escleritis posterior, sobre todo en ausencia de hallazgos clínicos, y se puede observar principalmente como una imagen hiperreflectiva de engrosamiento escleral, una característica ecográfica que es un criterio diagnóstico adicional a los hallazgos clínicos es el signo de la "T" dado por acumulo de líquido en el espacio subtenoniano adyacente (Figura e), aunque este hallazgo solo está presente entre 25 % a 41 % de los casos (7,24). La tomografía de coherencia óptica también puede proporcionar información adicional en casos de escleritis posterior. La biopsia escleral no es recomendada para confirmar el diagnóstico de escleritis. Sin embargo, se debe considerar en el caso de infección o malignidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la escleritis depende de la etiología y de la severidad de la enfermedad, en las causas infecciosas se requiere tratamiento tópico y/o sistémico anti infeccioso, mientras que en los casos de escleritis no infecciosas se tratan con medicamentos antiinflamatorios, que pueden ser no esteroides (AINES), o corticoesteroides, terapia inmunomoduladora o agentes biológicos.

Tratamiento en escleritis no infecciosa

Los pacientes con escleritis posterior o necrotizante requieren una terapia más potente que aquellos con escleritis difusa o nodular anterior, excepto en los casos de escleritis anterior con enfermedad sistémica asociada, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal o vasculitis sistémica. El manejo interdisciplinario de los oftalmólogos con los clínicos y reumatólogos es indispensable en estos casos.

Escleritis anterior no necrotizante

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides orales (AINE) generalmente son efectivos, al reducir el dolor y la inflamación. En algunos casos, se requieren meses o años de terapia. No hay evidencia concluyente de que un AINE sea mejor que otro. Se ha informado una buena respuesta a la indometacina, el naproxeno, ibuprofeno y otros. Si un AINE es ineficaz, se puede intentar con otro. Los corticosteroides tópicos y los AINE tópicos generalmente son inadecuados en los casos de escleritis. Los corticosteroides sistémicos están indicados en algunos casos de escleritis grave no necrotizante que no responden a los AINES orales. La prednisona oral a una dosis inicial de 1 mg/kg/día es apropiada, seguida de una disminución gradual según la respuesta. Los efectos secundarios potenciales de los esteroides sistémicos deben ser monitoreados. Actualmente las inyecciones subconjuntivales de triamcinolona acetona pueden ser un tratamiento

efectivo para la escleritis anterior no infecciosa, resistente y no necrotizante. Debe tenerse en cuenta que algunos pacientes tratados con esta modalidad, pueden requerir tratamiento médico o quirúrgico por el desarrollo de hipertensión ocular secundaria a corticoides. En los casos que se contraindique el uso de AINES orales por enfermedad renal o hemorragia gástrica, puede considerarse adecuada la indicación de esta forma de tratamiento (28).

Escleritis anterior necrotizante y escleritis posterior

Los esteroides sistémicos son el tratamiento de elección en estos pacientes. La escleritis necrotizante, las escleritis posteriores y las escleritis anteriores asociadas con enfermedades sistémicas como en el caso de poliangeítis granulomatosa o poliarteritis nodosa, requieren un tratamiento agresivo. Estas últimas son vasculitis asociadas con enfermedades renales, pulmonares y de otros órganos que pueden ser destructivas, y presentan una alta mortalidad.

La dosis de prednisona generalmente comienza con 40 o 60 mg por día (o 1 mg/kg/ día) y se reduce gradualmente con una frecuencia semanal de acuerdo a la respuesta clínica. Si no presenta una adecuada respuesta al mes de tratamiento, si recurre luego del descenso de la prednisona, o si se requiere su administración por tiempo prolongado, está indicada la implementación de terapia inmunomoduladora.

El uso de metotrexato (hasta 25 mg/semana) (30), azatioprina (dosis inicial de aproximadamente 2,5 mg/kg/día (31), ciclosporina (2,5-5mg/kg/día) y micofenolato mofetilo (2g/día) en el tratamiento de la escleritis está bien documentado.

La ciclofosfamida (dosis inicial de 2mg/kg/día) muestra una buena respuesta en los casos de poliangeítis granulomatosa(28,32). Los agentes biológicos ahora se utilizan más comúnmente por su seguridad y eficacia en el control de la escleritis crónica. Estos agentes incluyen los inhibidores del factor de necrosis tumoral (infliximab, adalimumab y certolizumab), y los anticuerpos contra el CD20 (rituximab). El infliximab (5 mg/kg en infusiones cada 4-8 semanas) ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de pacientes con escleritis resistente al tratamiento convencional. El etanercept, otro inhibidor del factor de necrosis tumoral, ha sido implicado en algunos casos de inflamación intraocular durante el tratamiento de la artritis reumatoidea, y por tanto su uso se evita en la escleritis. El adalimumab (40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas) y el certolizumab (subcutáneo cada 2 a 4 semanas) han demostrado ser efectivos en la escleritis resistente, aunque la evidencia solo está limitada a reportes de casos. El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, puede ser útil en el tratamiento de casos refractarios de inflamación ocular, incluida la escleritis

tis, y es el agente biológico de elección en la poliangéitis granulomatosa.

Idealmente, los tratamientos futuros serán más eficaces en el control de la inflamación escleral, al mismo tiempo que sus efectos adversos serán minimizados (28).

PRONÓSTICO

La escleritis es una enfermedad que puede dejar complicaciones oculares graves, y su pronóstico dependerá de la severidad. La agudeza visual puede verse afectada si la escleritis se acompaña de uveítis o queratitis. La escleritis necrotizante conlleva un 60% de probabilidades de desarrollar complicaciones oculares o sistémicas y hasta un 30% de los pacientes tienen una pérdida de agudeza visual (23,33). Las enfermedades autoinmunes asociadas requieren un diagnóstico y tratamiento oportuno por su mayor morbilidad. Algunos estudios de artritis reumatoide muestran que el desarrollo de escleritis necrotizante, así como otras manifestaciones extraarticulares, dan una reducción de la esperanza de vida y un pronóstico desfavorable. Es probable que la explicación sea que la presencia de complicaciones extraarticulares de la artritis reumatoide refleje una enfermedad más grave y pueda estar asociada con otras comorbilidades como enfermedad cardiovascular o complicaciones por su tratamiento(8). Se ha descrito la asociación de ANCA's C y P positivas de pacientes con escleritis y enfermedad sistémica como indicadores de un curso más agresivo, de presentar mayor riesgo de pérdida visual y complicaciones oculares, y también de ser más propensos a requerir terapia inmunosupresora (34). El pronóstico para la escleritis en general es bueno actualmente, debido a la existencia de una amplia gama de medicamentos disponibles para su tratamiento.

En conclusión, la fuerte asociación de las escleritis con la enfermedad sistémica obliga a tener un enfoque multidisciplinario, en el que el oftalmólogo, el médico clínico, el reumatólogo y el infectólogo trabajen en conjunto para determinar el diagnóstico de manera efectiva y establecer un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFIA

1. Smith JR, Mackensen F, Rosenbaum JT. Therapy Insight: scleritis and its relationship to systemic autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Apr;3(4):219–26.
2. Honik G, Wong IG, Gritz DC. Incidence and Prevalence of Episcleritis and Scleritis in Northern California. *Cornea*. 2013 Dec;32(12):1562–6.
3. Bin Ismail MA, Lim RHF, Fang HM, Wong EPY, Ling HS, Lim WK, et al. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS)—report 4: analysis and outcome of scleritis in an East Asian population. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2017 Dec;7(1):6.
4. Héron E, Gutzwiller-Fontaine M, Bourcier T. Sclérites et épisclérites : prise en charge diagnostique et thérapeutique. *La Rev Médecine Interne*. 2014 Sep;35(9):577–85.
5. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical Characteristics of a Large Cohort of Patients with Scleritis and Episcleritis. *Ophthalmology*. 2012 Jan;119(1):43–50.
6. Doshi RR, Harocopos GJ, Schwab IR, Cunningham ET. The spectrum of postoperative scleral necrosis. *Surv Ophthalmol*. 2013 Nov;58(6):620–33.
7. Watson PG, Hayreh SS. Scleritis and episcleritis. *Br J Ophthalmol*. 1976 Mar;60(3):163–91.
8. Artifoni M, Rothschild P-R, Brézín A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Feb;10(2):108–16.
9. Chen EJ, Bin Ismail MA, Mi H, Ho SL, Lim WK, Teoh SC, et al. Ocular Autoimmune Systemic Inflammatory Infectious Study (OASIS) – Report 1: Epidemiology and Classification. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018 Jul;26(5):732–46.
10. Leal C, Le Roux K, Rahmi A, Varron L, Broussolle C, Denis P, et al. Sclérites, aspects cliniques, étiologiques et thérapeutiques : à propos d'une série de 32 observations. *La Rev Médecine Interne*. 2014 Aug;35(8):491–7.
11. Rachitskaya A, Mandelcorn ED, Albin TA. An update on the cause and treatment of scleritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010 Nov;21(6):463–7.
12. Jain V, Garg P, Sharma S. Microbial scleritis—experience from a developing country. *Eye*. 2009 Feb;23(2):255–61.
13. Wakefield D, Di Girolamo N, Thurau S, Wildner G, McCluskey P. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy. *Prog Retin Eye Res*. 2013 Jul;35:44–62.
14. Paul Pandian V, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol*. 2015 Feb;393.
15. Cocho L, Gonzalez-Gonzalez LA, Molina-Prat N, Doctor P, Sainz-de-la-Maza M, Foster CS. Scleritis in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener). *Br J Ophthalmol*. 2016 Aug;100(8):1062–5.
16. Bielefeld P, Saadoun D, Héron E, Abad S, Devilliers H, Deschasse C, et al. Sclérites et maladies systémiques : que doit savoir l'interniste ? *La Rev Médecine Interne*. 2018 Sep;39(9):711–20.
17. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2010;55(5):429–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.12.003>
18. Rothschild P-R, Pagnoux C, Seror R, Brézín AP, Delair E, Guillevin L. Ophthalmologic Manifestations of Systemic Necrotizing Vasculitides at Diagnosis: A Retrospective Study of 1286 Patients and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Apr;42(5):507–14.
19. Boke W, Boden BF. [Eye findings in rheumatic diseases]. *Internist (Berl)* [Internet]. 1974/10/01. 1974;15(10):522–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4154925
20. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med* [Internet]. 2017/12/16. 2018;18(2):135–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29243035>
21. Dammacco R, Procaccio P, Racanelli V, Vacca A, Dammacco F. Ocular Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: The Experience of Two Tertiary Referral Centers. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet].

- 2018/08/11. 2018;26(8):1154–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30096011>
22. Foster CS. Ocular manifestations of the potentially lethal rheumatologic and vasculitic disorders. *J Fr Ophtalmol*. 2013;
 23. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS. Scleritis associated with systemic vasculitic diseases. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):687–92.
 24. Lavric A, Gonzalez-Lopez JJ, Majumder PD, Bansal N, Biswas J, Pavesio C, et al. Posterior Scleritis: Analysis of Epidemiology, Clinical Factors, and Risk of Recurrence in a Cohort of 114 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Jan;24(1):6–15.
 25. Karim F, de Hoog J, Paridaens D, Verdijk R, Schreurs M, Rothova A, et al. IgG4-related disease as an emerging cause of scleritis. *Acta Ophthalmol*. 2017 Dec;95(8):e795–6.
 26. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology*. 2004 Jul;111(7):1275–9.
 27. Taban M, Dupps WJ, Mandell B, Perez VL. Etanercept (Enbrel)-Associated Inflammatory Eye Disease: Case Report and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2006 Jan;14(3):145–50.
 28. Stem MS, Todorich B, Faia LJ. Ocular Pharmacology for Scleritis: Review of Treatment and a Practical Perspective. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017 May;33(4):240–6.
 29. Pathanapitoon K, Dodds EM, Cunningham ET, Rothova A. Clinical Spectrum of HLA-B27-associated Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017 Jul;25(4):569–76.
 30. Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, Kaçmaz RO, Jabs DA, Levy-Clarke GA, et al. Methotrexate for Ocular Inflammatory Diseases. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2188–2198.e1.
 31. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for Ocular Inflammatory Diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009 Oct;148(4):500–509.e2.
 32. Héron E, Bourcier T. Sclérites et épisclérites. *J Fr Ophtalmol*. 2017 Oct;40(8):681–95.
 33. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):469–76.
 34. Hoang LT. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Active Scleritis. *Arch Ophthalmol*. 2008 May;126(5):651.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Espondiloartritis.

Recibido 07/03/2019

Aceptado 30/04/2019

Rol de la ecografía en la evaluación de pacientes con espondiloartritis

Role of ultrasound in the evaluation of patients with spondyloarthritis

Santiago Ruta

Especialidad Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Hospital Italiano de La Plata. Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos "Gral. San Martín" de La Plata.

Resumen

La ecografía musculoesquelética aplicada al campo de la Reumatología ha tenido un importante crecimiento durante las últimas décadas llevando a un mejor conocimiento acerca del rol de la ecografía en el diagnóstico y manejo de los pacientes con espondiloartritis. Su papel verdadero y definitivo en el manejo de las espondiloartritis no ha sido totalmente elucidado hasta la fecha, si bien existen guías para el uso de las imágenes en estos pacientes. La ecografía brinda un valor adicional al examen clínico para la evaluación de las entesis, siendo su compromiso inflamatorio (entesitis), una de las características principales y distintivas en estos pacientes. Además, permite valorar el compromiso inflamatorio tendinoso y articular, ya sea periférico o axial (articulaciones sacroilíacas).

Palabras claves: ecografía, ultrasonografía, Doppler, espondiloartritis, artritis psoriásica, sinovitis.

Abstract

The musculoskeletal ultrasound applied to the field of Rheumatology has had an important growth during the last decades leading to a better knowledge about the role of ultrasound in the diagnosis and management of patients with spondyloarthritis. Its true and definitive role in the management of spondyloarthritis has not been fully elucidated to date, although there are guidelines for the use of images in these patients. The ultrasound offers an additional value to the clinical examination for the evaluation of the entheses, being its inflammatory involvement (entesitis), one of the main and distinctive features in these patients. In addition, it allows assessing the tendinous and joint inflammatory involvement, either peripheral or axial (sacroiliac joints).

Keywords: ultrasound, ultrasonography, Doppler, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, synovitis.

El autor manifiesta no tener conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Santiago Ruta, M.D., M.Sci
Cale 19, N. ° 1224, 3° A. 1900 La Plata.
Prov. de Buenos Aires, Argentina.
TE: 54 9 221 5751001
Mail: santiagoruta@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las espondiloartritis (EsA) son un conjunto de enfermedades reumáticas que comparten características clínicas, patogénicas, de imágenes y de predisposición genética (histocompatibilidad), siendo la espondilitis anquilosante el paradigma de las EsA. Además componen el grupo la artritis psoriásica (APs), las artritis reactivas (Are), las artritis asociadas a las enfermedades inflamatorias intestinales y las EsA indiferenciadas (1). En los últimos tiempos se ha comenzado a hablar de una forma de EsA, la denominada EsA axial no radiográfica (2).

La ecografía es un método de imagen de bajo costo operativo, de fácil acceso, no invasivo y carente prácticamente de contraindicaciones, que ha ganado un importante terreno en el estudio de pacientes con patología reumática durante las últimas décadas, siendo un método muy útil en la valoración de pacientes con artritis reumatoidea, artropatías microcristalinas, artropatía degenerativa o artrosis, síndromes dolorosos regionales (principalmente el hombro doloroso), atrapamientos nerviosos como el síndrome del túnel carpiano y otras indicaciones más precisas (intersticiopatías pulmonares, glándulas salivales, vasos sanguíneos) (3).

En este artículo nos dispondremos a describir el uso de la ecografía con técnica Doppler de poder para el estudio de pacientes con EsA desde un punto de vista eminentemente práctico y revisando la evidencia científica al respecto.

1. Valoración ecográfica de estructuras periféricas en pacientes con EsA

a. Entesis

El compromiso inflamatorio de las entesis, zona de unión de ligamentos, tendones y cápsula articular al hueso, denominada entesitis o entesopatía, es una de las principales manifestaciones clínicas de pacientes con EsA.

Desde el punto de vista ecográfico, las lesiones elementales que indican compromiso inflamatorio de la entesis son: aumento del espesor en el sitio de inserción de la entesis acompañado generalmente de áreas de hipoeogenicidad, calcificaciones, bursitis (en las entesis donde existen bursas adyacentes), aumento de la vascularización por señal Doppler de poder (DP), e irregularidades de la cortical ya sea en forma de erosiones óseas (irregularidades de la cortical ósea con depresión de la misma) o entesofitos (prominencias óseas que siguen las líneas de tracción de las fibras tendinosas).

La entesopatía en pacientes con espondiloartritis es definida por el grupo Outcomes Measures in Rheumatology (OMERACT) como la presencia de hipoeogenicidad

anormal (pérdida de la arquitectura fibrilar normal) y/o tendón o ligamento engrosado en su unión ósea (en ocasiones puede contener focos hiperecocios compatibles con calcificación), visto en 2 planos perpendiculares que puede evidenciar señal DP y/o cambios óseos como entesofitos, erosiones o irregularidades óseas. Como se puede ver, no incluye a la bursitis como lesión elemental, sin embargo, la misma ha sido señalada por varios autores como parte del compromiso inflamatorio de las entesis (5-7).

Desde un punto de vista práctico podemos entonces dividir las lesiones elementales de la entesis en aquellas de los tejidos blandos (aumento del espesor, áreas de hipoeogenicidad, bursitis, señal DP y calcificaciones) y aquellas que comprometen la cortical ósea (erosiones óseas y entesofitos).

Algunos autores han señalado que la señal DP a nivel del sitio de entesis debe encontrarse a menos de 2 mm de la cortical ósea para ser considerada como parte del complejo inflamatorio de la entesis (Figura 1) (8,9).

Las entesis más comúnmente evaluadas por ecografía son:

1. A nivel de miembros superiores, las del codo, inserción del tríceps en el olecranon, inserción de los flexores en la epitroclea e inserción de los extensores en el epicóndilo.
2. A nivel de miembros inferiores, las de las rodillas, inserción del cuádriceps en el polo superior de la rótula y las inserciones del tendón rotuliano tanto proximal en el polo inferior de la rótula como la distal en la tuberosidad tibial y a nivel del calcáneo, las inserciones del tendón de Aquiles y la fascia plantar en el polo superior e inferior del calcáneo, respectivamente.

Desde un punto de vista de la técnica ecográfica, las entesis deben ser evaluadas con las articulaciones en posición neutra principalmente cuando se está evaluando la presencia o no de aumento de la vascularización por señal DP y con cierto grado de flexión cuando se quieren evitar efectos de anisotropia tendinosa que puedan simular áreas de hipoeogenicidad (10,11).

La ecografía ha demostrado mayor capacidad para la detección del compromiso inflamatorio a nivel de las entesis en comparación con el examen clínico (7,12), con una adecuada reproducibilidad intra e interobservador, como así también una adecuada correlación con los hallazgos por resonancia magnética (RM) (13).

El monitoreo terapéutico de las entesopatías por ecografía podría ser una posibilidad señalada por varios autores, siendo las lesiones elementales capaces de "retroceder" o mejorar con el tratamiento aquellas que comprometen los tejidos blandos: aumento del espesor, áreas de hipoeogenicidad, bursitis, aumento de la vascularización por señal DP y en algunos casos las calcificaciones (10,14).

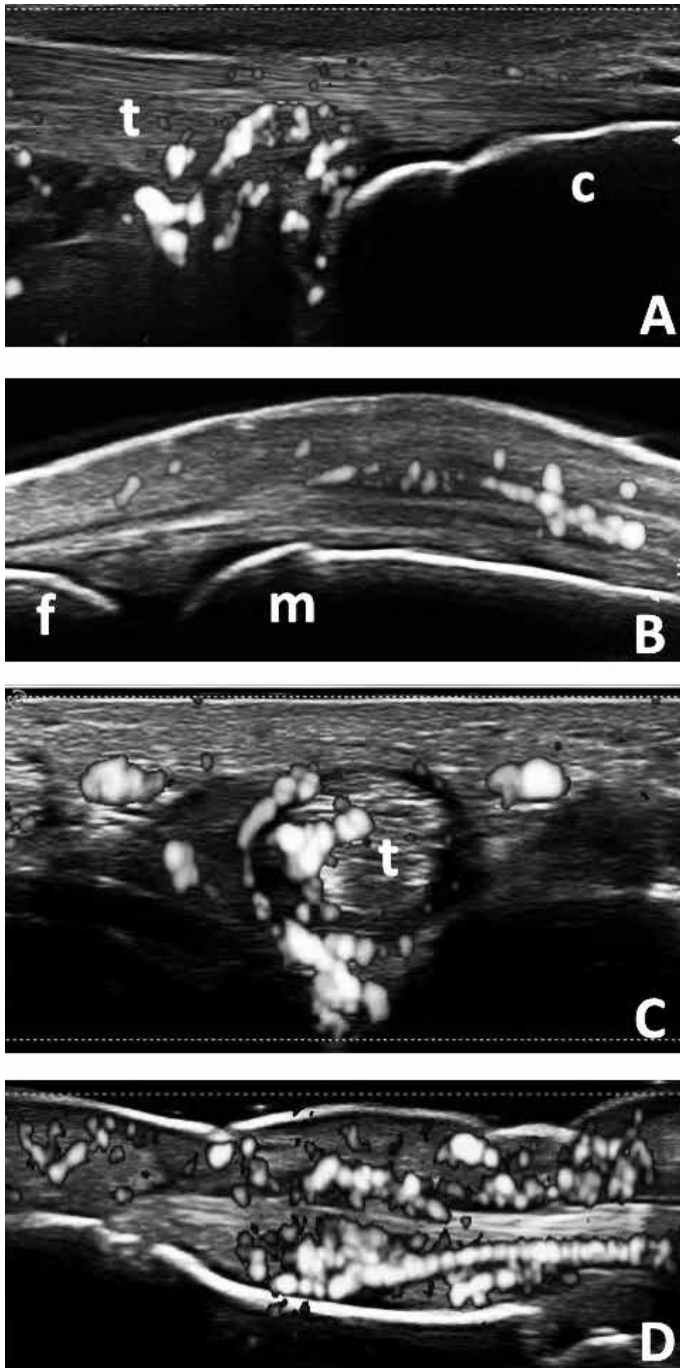


Figura 1.

- A. Inserción del tendón de Aquiles (t) en el calcáneo (c). Se puede observar el aumento de la vascularización por Doppler cercano a la cortical ósea sugestiva de entesitis.
- B. Articulación metacarpofalángica en corte longitudinal dorsal. Se puede observar un aumento de la vascularización por Doppler con patrón "peritendón extensor". m: metacarpiano; f: falange proximal.
- C. Tendón tibial posterior (t) en corte transversal retromaleolar. Se evidencia una tenosinovitis de dicho tendón dado el aumento de la vascularización por Doppler intratendón y peritendón.
- D. Corte palmar longitudinal de un dedo de la mano. Se observa aumento del espesor de partes blandas con aumento de la vascularización por Doppler y tenosinovitis flexora de dicho dedo, sugestivas de dactilitis.

Varios sistemas de puntaje han sido elaborados para la valoración de las entesis en pacientes con espondiloartri-

tis, siendo uno de los más utilizados el *Madrid sonographic enthesitis index* (MASEI) desarrollado por De Miguel E y col. (6).

b. Articulaciones periféricas

Al igual que en el resto de las enfermedades reumatológicas que cursan con compromiso inflamatorio a nivel articular (sinovitis o artritis), en los pacientes con EsA se pueden comprometer tanto las pequeñas como las grandes articulaciones, siendo las más comúnmente afectadas las rodillas y los tobillos, y podríamos sumar las caderas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Los posibles hallazgos ecográficos a nivel articular son: líquido sinovial (derrame articular) y/o proliferación sinovial, esta última puede o no evidenciar aumento de la vascularización por señal DP. Existen definiciones del Grupo OMERACT para cada uno de estos hallazgos ecográficos (4).

La sinovitis o artritis ecográfica en pacientes con EsA es muchas veces prácticamente indistinguible a la sinovitis o artritis observable en pacientes con artritis reumatoidea (AR) e inclusive a la observada a los pacientes con artrosis y compromiso articular inflamatorio.

Un estudio llevado a cabo a nivel de articulaciones metacarpofalángicas demostró algunas diferencias respecto a la distribución de la señal DP entre pacientes con EsA y pacientes con AR. La señal DP en EsA es predominantemente periférica rodeando al tendón extensor (Figura 1) mientras que la señal DP en AR es frecuentemente intra-articular (15).

Se han desarrollado distintos sistemas de puntaje a nivel articular para pacientes con EsA, muchos de los cuales incluyen indefectiblemente las grandes articulaciones de los miembros inferiores como las rodillas y los tobillos (16,17).

c. Tendones

El compromiso inflamatorio de los tendones provistos de vaina sinovial, denominado tenosinovitis, puede afectar a cualquier tendón en pacientes con EsA, siendo muy frecuente y característico el compromiso a nivel de los tendones retromaleolares a nivel del tobillo, principalmente el tibial posterior (Figura 1). La ecografía es uno de los métodos de elección para el estudio de la patología tendinosa inflamatoria y además, podría servir para detectar posibles rupturas ya sean estas parciales o totales, producto del compromiso inflamatorio generalmente en pacientes con enfermedad de larga evolución.

d. Dactilitis

La dactilitis o más comúnmente denominada como "dedo en salchicha" es una manifestación clínica muy común en pacientes con EsA, principalmente en la APs y en las artritis reactivas.

Desde un punto de vista estrictamente ecográfico en la dactilitis se observa: aumento del espesor de las partes blandas (llamada por algunos autores como "pseudotenosinovitis"), tenosinovitis de los flexores de los dedos y/o sinovitis/artritis de articulaciones interfalángicas proximales y/o distales, cada uno de estos hallazgos con o sin aumento de la vascularización por señal DP (Figura 1) (18).

Existe escasa información en la literatura medica acerca de la dactilitis ecográfica en general como se puede evidenciar con el escaso numero de trabajos al respecto, siendo un campo fértil para la investigación médico científica en el área de la reumatología.

2. Valoración ecográfica de estructuras axiales en pacientes con EsA

a. Articulaciones sacroilíacas

La sacroileítis, compromiso inflamatorio de las articulaciones sacroilíacas es una de las principales características distintivas de los pacientes con EsA que se pone de manifiesto muy frecuentemente por la presencia de una lumbalgia de tipo inflamatorio o por la presencia de dolor glúteo alternante.

La RM continúa siendo el método de referencia para la valoración ecográfica del compromiso inflamatorio de las articulaciones sacroilíacas a través de la detección del edema óseo, tanto en etapas tempranas como en etapas más tardías de la enfermedad.

Estudios ecográficos han demostrado adecuadas propiedades diagnosticas en terminos de sensibilidad y especificidad para la valoración de la sacroileítis por ecografía utilizando como método de referencia a la RM(19,20). La visualización de sacroileítis por ecografía se basa en la detección de señal Doppler color a nivel de las articulaciones sacroilíacas con un bajo índice de resistencia, lo cual indica que se trata de pequeños vasos de neoangiogenesis y no de vasos normalmente observables en dichas estructuras anatómicas. Es importante que se han hallado adecuados datos respecto a la reproducibilidad inter e intraobservador para la ecografía. Por lo tanto, la ecografía podría ser utilizada en aquellos casos de pacientes con alguna contraindicación para realizarse la RM o cuando no se tiene acceso a la RM, para la detección de compromiso inflamatorio de las articulaciones sacroilíacas.

CONCLUSIONES

La ecografía se perfila como un método capaz de poder evaluar todas las alteraciones patológicas inflamatorias tanto periféricas como axiales en pacientes con EsA y APs. Aun queda mucho por estudiar principalmente en lo que respecta al compromiso tendinoso y las dactilitis en estos pacientes, ya que la mayoría de los estudios se han avocado a evaluar las entesis y las articulaciones periféricas. En cuanto a la evaluación de las articulaciones sacroilíacas, los datos son promisorios, aunque al día de hoy la RM continúa siendo el método de referencia para su evaluación. Por ultimo, es importante resaltar que ya existen recomendaciones para el uso de las imágenes en pacientes con EsA que deberían guiar su indicación en este tipo de pacientes (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(3):401-17.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-91.
3. Ruta S, Reginato AM, Pineda C, Gutierrez M, Pan-American League Against Rheumatism Ultrasound Study G. General applications of ultrasound in rheumatology: why we need it in our daily practice. *J Clin Rheumatol* 2015;21(3):133-43.
4. Wakefield RJ, Balint PV, Szkuclarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32(12):2485-7.
5. Falcao S, de Miguel E, Castillo-Gallego C, Peiteado D, Branco J, Martin Mola E. Achilles enthesitis ultrasound: the importance of the bursa in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3):422-7.
6. de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009;68(2):169-74.
7. Ruta S, Gutierrez M, Pena C, et al. Prevalence of subclinical enthesopathy in patients with spondyloarthropathy: an ultrasound study. *J Clin Rheumatol* 2011;17(1):18-22.
8. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: results of a Delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(5):741-8.
9. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondyloarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):523-33.
10. Naredo E, Battle-Gualda E, Garcia-Vivar ML, et al. Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesial abnormalities. *J Rheumatol* 2010;37(10):2110-7.

11. Gutierrez M, Filippucci E, Grassi W, Rosemffet M. Intratendinous power Doppler changes related to patient position in seronegative spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2010;37(5):1057-9.
12. Balint PV, Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2002;61(10):905-10.
13. Aguila Maldonado R, Ruta S, Valuntas ML, Garcia M. Ultrasonography assessment of heel entheses in patients with spondyloarthritis: a comparative study with magnetic resonance imaging and conventional radiography. *Clin Rheumatol* 2017;36(8):1811-7.
14. Ruta S, Acosta Felquer ML, Rosa J, Navarta DA, Garcia Monaco R, Soriano ER. Responsiveness to therapy change of a global ultrasound assessment in spondyloarthritis patients. *Clin Rheumatol* 2015;34(1):125-32.
15. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1111-4.
16. Schafer VS, Fleck M, Kellner H, et al. Evaluation of the novel ultrasound score for large joints in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: six month experience in daily clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:358.
17. Ficjan A, Husic R, Gretler J, et al. Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score). *Arthritis Res Ther* 2014;16(5):476.
18. Bakewell CJ, Olivieri I, Aydin SZ, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *J Rheumatol* 2013;40(12):1951-7.
19. Ghosh A, Mondal S, Sinha D, Nag A, Chakraborty S. Ultrasonography as a useful modality for documenting sacroiliitis in radiographically negative inflammatory back pain: a comparative evaluation with MRI. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(11):2030-4.
20. Rosa JE, Ruta S, Bravo M, et al. Value of Color Doppler Ultrasound Assessment of Sacroiliac Joints in Patients with Inflammatory Low Back Pain. *J Rheumatol* 2018.
21. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015;74(7):1327-39.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Artritis idiopática juvenil sistémica.

Recibido 11/10/2018

Aceptado 21/01/2019

Síndrome de activación macrofágica en artritis idiopática juvenil sistémica: caso clínico

Macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis: case report

Alejandra V. Lampugnani

Departamento de Inmunología.
Hospital Doctor Guillermo Rawson.
Av. Rawson 499 sur. San Juan.
Prov. de San Juan. Argentina

Resumen

La artritis idiopática juvenil sistémica es una enfermedad compleja, de etiología desconocida, que afecta a ambos sexos con igual frecuencia. Representa el 10-20 % de las AIJ, no obstante, la mayor morbimortalidad de la misma y necesidad de diagnóstico precoz y oportuno constituyen un verdadero desafío. Aproximadamente 10 % de los pacientes con AIJS desarrollan síndrome de activación macrofágica, complicación potencialmente fatal, caracterizado por una respuesta inmune no controlada y disfuncional que involucra la activación y expansión de los linfocitos T y macrófagos, con la consiguiente hipersecreción masiva de citoquinas proinflamatorias. Teniendo en cuenta la severidad de esta patología, con mortalidad hasta del 30 % de los casos, es fundamental, para la intervención terapéutica adecuada, el reconocimiento inmediato de sus características clínicas y de laboratorio, así como posibles gatillos infecciosos, autoinmunes, oncohematológicos entre otros.

Palabras claves: artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome de activación macrofágica.

Abstract

Juvenile idiopathic systemic arthritis is a complex disease of unknown etiology that affects both sexes with equal frequency. It represents 10-20% of the JIA, despite the increased morbidity and mortality and the need for early and timely diagnosis are a real challenge. Approximately 10% of patients with JIA develop macrophage activation syndrome (MAS), a potentially fatal complication characterized by an uncontrolled and dysfunctional immune response that involves the activation and expansion of T lymphocytes and macrophages, with the consequent massive cytokine hypersecretion proinflammatory. Considering the severity of this pathology, with mortality of up to 30% of cases, it is essential, for the appropriate therapeutic intervention, to immediately recognize its clinical and laboratory characteristics, as well as possible infectious, autoimmune, oncohematological triggers, among others.

Keywords: Juvenile idiopathic systemic arthritis, Macrophage activation syndrome.

La autora no expresa
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Alejandra V. Lampugnani
Diagonal Don Bosco 864 sur. San Juan.
Prov. de San Juan. Argentina.
TE: 54 9 264 4595976
Mail: alelampugnani@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS), es reconocida como un subtipo distinto de las artritis crónicas de la infancia tanto por sus características clínicas como epidemiológicas (1). Es definida por Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) por los siguientes criterios: presencia de artritis acompañada o precedida de fiebre de al menos dos semanas de duración constatada durante al menos tres días consecutivos, junto con uno o más de los siguientes síntomas y/o signos: exantema eritematoso, evanescente y no fijo, linfadenopatías generalizadas que comprometan dos o más grupos ganglionares, hepatomegalia y/o esplenomegalia, serositis.

Criterios de exclusión incluyen la presencia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado, artritis que comienza después de los seis años en un varón HLA B27 positivo, artritis relacionada con entesitis, espondilitis anquilosante, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado y la presencia de factor reumatoideo en al menos dos ocasiones separadas por tres meses (2).

En la patogénesis se describe un desbalance del sistema inmune innato inicial donde intervienen IL1 e IL6 entre otras citoquinas proinflamatorias. IL1 aumenta las moléculas de adhesión en células endoteliales facilitando la migración de neutrófilos e involucrando además a los fibroblastos, condrocitos y macrófagos locales para amplificar la respuesta inmune. Junto con la IL6 y otras citoquinas, la IL1 puede promover la diferenciación de las células T al fenotipo Th17 con posterior perjuicio de mecanismos regulatorios adaptativos que favorecen la etapa tardía de la enfermedad involucrando principalmente el sistema inmune adaptativo (3).

Existe evidencia sobre la interpretación de la AIJS como una enfermedad con fases diferentes, siendo en el debut predominantemente sistémica, con características de enfermedad autoinflamatoria y en las etapas tardías donde participa la inmunidad adaptativa, una fase de tipo articular con el consiguiente daño.

La severidad y curso de la misma es altamente variable, pudiendo presentar curso monocíclico que persiste hasta 24 meses, policíclico con intervalos variables, donde alternan inactividad de enfermedad y recaídas y persistente con compromiso en la vida adulta (4). El tratamiento con inhibidores de IL1 e IL6 han revolucionado la atención y pronóstico de esta afección, permitiendo reducir el uso de corticoides sistémicos (5).

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una complicación potencialmente letal que puede ocurrir en cualquier etapa, pudiendo inclusive ser la manifestación inicial de la enfermedad (6). Las características clínicas distintivas

son: fiebre alta, no remitente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía generalizada, disfunción del sistema nervioso central, manifestaciones hemorrágicas y en sus formas más extremas, falla multiorgánica. Las anomalías de laboratorio características incluyen pancitopenia, disminución abrupta de eritrosedimentación, niveles elevados de ferritina, enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa, triglicéridos, dímeros D y receptor a de IL-2 soluble y niveles disminuidos de fibrinógeno (7,8).

CASO CLÍNICO

Paciente sexo masculino, 26 meses de edad, peso 13 Kg (PC 50), talla 90 cm (PC 25-50) que debuta con fiebre de 39 °C, *rash* intermitente en tórax, dorso y abdomen y poliartritis de grandes articulaciones. Hemograma: leucocitosis con neutrofilia y anemia (Tabla 1).

Serologías para citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, toxoplasmosis, parvovirus y brucelosis negativas. PMO normal. Interconsulta con Cardiología informa pericarditis leve.

Se asume AIJS e inicia meprednisona 2mg/kg/día, calcio, vitamina D, ranitidina.

A los 10 días evidencia leve mejoría articular, con marcado deterioro sistémico, *rash* persistente con mayor leucocitosis, neutrofilia y anemia, persistencia de pericarditis, por lo que inicia tocilizumab a 12 mg/kg/dosis cada 14 días con descenso corticoideo paulatino.

A los 10 días se observa desaparición transitoria de fiebre, disminución de *rash* y artritis, con hemograma y anemia mejorados, sin pericarditis (Tabla 1).

Seis meses después se detecta recaída articular y sistémica evidenciada por poliartritis, *rash* severo y fiebre de 38,5 °C. Hemograma con leucocitosis, neutrofilia y anemia. Se rota a canakinumab 4mg/kg/dosis mensual

Evoluciona favorablemente observando al mes desaparición de fiebre, *rash* y artritis con hemograma normal y anemia leve.

Veinte meses más tarde recomienza fiebre sin foco aparente de 40 °C, severa hepatoesplenomegalia, confirmada por ecografía abdominal. Artritis de ambas rodillas. Aumento de transaminasas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperferritinemia, leucocitosis, anemia. PMO evidencia evento hemofagocítico aislado. Se asume síndrome de activación macrofágica e inicia pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día durante 3 días consecutivos, continuando luego meprednisona 1,5 mg/kg/día y ciclosporina a 5 mg/kg/día. Respuesta favorable a las 72 hs con desaparición de fiebre, disminución de hepatomegalia, franca mejoría de parámetros de laboratorio. Se recibe EBV VCA IgM positivo.

Tabla 1. Analítica y signos en distintas etapas de la enfermedad

Analítica Signos	Debut	Meprednisona 10 días	Tocilizumab 10 días	Tocilizumab 6 meses Recaída	Canakinumab 10 días	Canakinumab 20 meses SAM	Metilprednisolona Ciclosporina 1 mes	Actualidad Canakinumab
Fiebre	39 °C	37,5 °C	No	38,5 °C	No	38,5 °C	No	No
Rash	++	++	+	+++	No	++	No	No
Leucocitos	37600 89/9	54700 6/80/10	16700 50/46/4	18500 4/70/24	13600 48/50/2	18790 42/46/12	15600 70/29/1	10600 46/58/6
Eritro	120	130	18	38	14	80	36	3
Hb	8,3	8,8	10,8	9,8	10,3	10,8	11,3	12,3
Ferritina	3600	-	218	660	350	23137	2600	170
Plaquetas	513000	673000	364000	411000	345000	518000	348000	216000
GOT/GPT	30/13	4/30	29/26	17/13	15/13	201/207	30/28	13/15
Fibrinógeno	220	-	170	-	180	180	210	230
Hepato- esplenomegalia	+	+	No	+	No	++++	No	No
Colesterol/ Triglicéridos	148/111	141/186	192/82	133/97	126/86	204/550	114/86	126/80
Cardiología	Pericarditis leve	Pericarditis leve	Ausencia pericarditis	Ausencia pericarditis	Ausencia pericarditis	Ausencia pericarditis	Norma	Norma
PMO	Normal	-	-	-	-	Evento hemofagocítico aislado	-	-
Oftalmología	Normal	-	-	Normal	-	-	-	Normal

Se asume secundario a infección por EBV y se inicia descenso de corticoides y ciclosporina con suspensión a las 8 semanas continuando sólo canakinumab a 4mg/kg/dosis mensual. Desde hace 12 meses el paciente se mantiene en remisión (9).

DISCUSIÓN

La terapia farmacológica con drogas antiinflamatorias no esteroideas y corticoides han sido los pilares del tratamiento durante muchos años, sin embargo, estos tratamientos han sido suplantados en algunos casos, por el uso de terapia anti-interleucina-1 (anti-IL1) que produce notable mejora sistémica y articular en pacientes con AIJS. Por otro lado, la terapia con anti-IL-6 (tocilizumab) ha demostrado efectividad en AIJS (10,11).

El síndrome de activación macrofágica se confirma mediante condiciones clínicas y de laboratorio y/o la actividad hemofagocítica (12). Así mismo, los siguientes criterios facilitan el reconocimiento de SAM en pacientes con AIJS: ferritina mayor a 684 ng/l y al menos 2 de los siguientes: recuento de plaquetas menor o igual a 181×10^9 /l, niveles de aspartato aminotransferasa mayor a 48 u/l, nivel de triglicéridos superior a 156 mg/dl, nivel de fibrinógeno menor a

360 mg/dl (13), aunque en pacientes bajo tratamiento biológico los mismos pueden tener valor limitado.

Los pacientes que desarrollan SAM mientras están siendo tratados con canakinumab pueden evidenciar una ferritina inferior al inicio, sin diferencias en otras características clínicas o de laboratorio cardinales. En comparación, los pacientes que desarrollan SAM mientras son tratados con tocilizumab tienen menos probabilidades de tener fiebre y evidencian niveles de ferritina, plaquetas y fibrinógeno notablemente más bajos, así como niveles más altos de aspartato aminotransferasa (14).

En nuestro caso clínico es posible observar el cumplimiento de criterios: clínicos (fiebre alta no remitente, hepatoesplenomegalia), de laboratorio (aumento de ferritina con niveles elevados de triglicéridos, hipofibrinogenemia) e histopatológico (evento hemofagocítico aislado) que permitieron interpretación de SAM a pesar de no desarrollar las citopenias relativas esperadas.

Existen reportes de SAM que se desarrollan durante el tratamiento con inhibidores de TNF, IL1 o IL6, inducidos como en nuestro paciente, por infecciones o por recaídas de la enfermedad de base, por lo cual resulta imperiosa la necesidad de

descartar causas disparadoras infecciosas antes de considerar refractariedad al tratamiento o recaída de la enfermedad (15).

CONCLUSIONES

El SAM es una entidad con elevada mortalidad, que sin tratamiento oportuno puede progresar a fallo multiorgánico. La aplicación de los criterios clínicos, analíticos e histopatológicos y la búsqueda de factores desencadenantes (infeccioso, oncológico, reumatológico, metabólico) son la clave para instaurar un tratamiento efectivo precoz. No obstante, el diagnóstico de SAM incipiente en pacientes con AIJS ya sea durante el curso de enfermedad, bajo tratamiento biológico o no, así como también en el debut de la misma, requiere un alto índice de sospecha, ya que varias características del trastorno pueden estar presentes en la condición subyacente o complicaciones infecciosas asociadas con el tratamiento del mismo (16).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brewer EJ et al. Criteria for the classification of the juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1972;23:712-9.
2. Petty RE et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
3. Pardeo M et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Clinical Rheumatology.* 2017;31 (4):505-51.
4. Lomater C et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol.* 2000; 27:491-6.
5. Nigrovic PA et al. Is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1405-1413.
6. Martini A et al. Artritis idiopática juvenil sistémica. *Autoinmunidad.* 2012; Ap:12:56-59.
7. Ravelli A et al. Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatol.* 2016; Mar;68 (3):566-76.
8. Ruiz O et al. Síndrome de activación macrofágica como complicación de una artritis idiopática juvenil de tipo sistémico: Reporte de un caso. *Cienc innov salud.* 2017;4 (2):1-5.
9. Wallace CA et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:2290-4.
10. Ringold S et al. Update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res.* 2013; Oct;65 (10):1551-63.
11. Yokota S et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52: 818-825.
12. Grom A et al. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1996;129 (5):630-632.
13. Ravelli A et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2015; Oct;29 (5): 927-41.
14. Shulert GS et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018 Mar;70 (3):409-419.
15. Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 1983;140 (3):221-230.
16. Astigarraga I et al. Haemophagocytic syndromes: the importance of early diagnosis and treatment. *Anales de Pediatría (English Edition),* Volume 89, Issue 2, August 2018;124.e1-124.e8.

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

Autoinmunidad para elaborar esta Guía sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) en sus *Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica* (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) cuya versión oficial puede hallarse en www.icmje.org. El documento completo traducido al español por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

ALCANCES

Autoinmunidad difunde trabajos de investigación científica originales vinculados a los aspectos clínicos, biológicos, epidemiológicos y sociales de las enfermedades autoinmunes.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos serán evaluados por dos o más árbitros especialistas en los diferentes campos comprendidos en la publicación. Los aspectos relevantes del procedimiento de arbitraje se ajustan a los estándares internacionales en la materia. En el formulario con el que se acompaña el manuscrito para su revisión, se detallan las principales recomendaciones elaboradas por el ICMJE contenidas en el acápite II.E.2.

AUTORES Y EDITORES

Del análisis efectuado por los evaluadores dependerá la aceptación del trabajo, previas modificaciones o no. Los autores recibirán las sugerencias de los revisores para su incorporación al texto original antes de la revisión de las pruebas de galera. El Comité de Redacción se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo que estime oportunas. El material aceptado y publicado no podrá ser reproducido bajo ninguna forma sin la expresa autorización del Editor Responsable.

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

El manuscrito estará acompañado por una carta de presentación en la que el autor hará una declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se deben indicar todos los posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe estar expresamente señalada.

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

Los autores deben adjuntar a su presentación, copia escrita del permiso para reproducir material publicado en otro sitio (por ejemplo, ilustraciones) debidamente firmada por el titular de los derechos de autor.

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

El límite de palabras para cada manuscrito se refiere al cuerpo del texto y no incluye los resúmenes en español e inglés (*Abstract*) ni las palabras clave en ambos idiomas, referencias o leyenda de las figuras:

Informes de investigación original

No podrán exceder las 4.000 palabras, con un máximo de 50 referencias y 5 figuras o tablas (total). Resumen estructurado y palabras clave en español e inglés.

Artículos especiales

Son informes científicos que comprenden aspectos filosóficos, éticos o sociales referidos a las profesiones relacionadas con la salud o a las ciencias biomédicas (política económica, bioética, derecho, etc.), no podrán exceder las 2.500 palabras, con un máximo de 40 referencias. Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Informes de casos

Contendrán título (en español e inglés, en los que no se indicará el diagnóstico final), autores, resúmenes no estructurados en español e inglés, palabras clave en ambas lenguas. Estarán compuestos por presentación del caso, discusión clínica, justificando la presentación del mismo por infrecuencia, valor etiológico, pronóstico, diagnóstico terapéutico, por la importancia del diagnóstico diferencial. No podrán superar las 2.000 palabras, hasta dos tablas o figuras y no más de 15 referencias.

Artículos de revisión

Deben estar basados en la evidencia de temas relevantes para la práctica médica, con la estructura expositiva que indica la Guía, sin exceder las 3.000 palabras, con un máximo de 40 referencias y 3 figuras o tablas (total). Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Carta al editor

Pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

Comunicaciones concisas

Podrán destacarse resultados preliminares que ameriten su difusión, no superarán las 2.000 palabras, hasta 25 citas bibliográficas y 3 figuras o tablas. Incluirán resumen no estructurado en español e inglés, incluyendo las palabras clave en ambas lenguas.

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: autoinmunidad@arkhetypo.com.ar llevando como título el apellido del autor para la correspondencia.

Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda. Los trabajos que no se encuentre acorde a las especificaciones de estructura y contenido, no serán derivados a la Secretaría de Redacción y serán devueltos para su readecuación:

1. **Carta de presentación:**
 - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
 - 1.2. Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
 - 1.3. Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Autoinmunidad* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de

datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>

2. Página titular

- 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
- 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
- 2.3 Título del trabajo en inglés.
- 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
- 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
- 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
- 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
- 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
- 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
- 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia, dirección postal y de correo electrónico.
- 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Luego se deben incluir resumen y palabras clave en español e inglés. El texto no será mayor a 250 palabras en el caso de los resúmenes estructurados y los no estructurados no deberán contener más de 150 palabras. Serán redactados en español e inglés (con el título *Abstract*), no debe incluir citas bibliográficas y deben identificarse como tales, entre 5 y 10 palabras clave que puedan ayudar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo, tanto en español como en inglés (*key words*). Serán empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) que puede ser consultada en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

Introducción: brevemente, antecedentes que llevaron a efectuar el trabajo, tratando de situar al mismo dentro del contexto actual del tema e indicando el propósito fundamental.

Material y Métodos: explicación de los procedimientos utilizados, el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo).

Resultados: relato de cifras sin interpretación y su valoración estadística. Los resultados deben tener conexión con los objetivos.

Discusión: se mencionarán las principales conclusiones que se sustentan directamente en los datos junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

Introducción: detallando el problema o pregunta que genera la investigación, el estado del arte sobre el tema y los objetivos al fin del ítem.

Material y métodos: ampliar lo vertido en el resumen. Incorporar definiciones y operación con variables. Debe dar una idea de clara de cómo se llevó adelante el estudio. Indicar si se solicitó consentimiento informado y si se sometió a la aprobación del comité de ética.

Resultados: se presentarán en una secuencia lógica, en formato de texto pudiéndose incorporar tablas y figuras. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo. No deben repetirse en el cuerpo del texto los datos incluidos en las tablas o las figuras o viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Reconocimientos: especificar con uno o más enunciados aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices.

Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.* Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.3145-3161.

Ejemplo 4 (abstract):

Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Ejemplo 5 (cita de internet):

Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate. Oct 2012; última actualización 7 mayo 2012. Disponible en <http://www.uptodate.com>

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el Apéndice de la traducción efectuada por la UAB, mencionada al comienzo de esta Guía.

TABLAS O CUADROS

Las tablas se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto y con un breve título a cada una. Encabece cada columna con un texto breve o abreviado. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas no estandarizadas que se empleen en cada uno. Utilice los símbolos siguientes, y en este mismo orden, como llamadas para las notas al pie del cuadro: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe indicarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El archivo deberá tener formato profesional *.tif, *.eps o *.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos no diferencie las distintas variables mediante colores (no serán aceptados) sino en escala de grises.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice sólo abreviaturas estándar. No las indique en los títulos ni en el Resumen. El término completo representado por la abreviatura debe precederla cuando la misma se utiliza por primera vez en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Requisitos de la ICMJE mencionados al comienzo de estas Guías, en su Capítulo II *Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación*, punto II.E.1. y II.F. establece las pautas que rigen la participación de pacientes en estudios clínicos. Por su parte la Asociación Médica Mundial (AMM) determina los parámetros a tomar en consideración según los *Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos* (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>) conocida también como Declaración de Helsinki de 1964 cuya última actualización fue realizada en 2015. A su vez, cuando se informa de experimentos en animales, los autores deben indicar si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

ESTILO DE REDACCIÓN

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva Ortografía de la lengua española (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2017).

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Carta de Presentación.
2. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 2.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 2.3. Tipo o naturaleza del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 2.4. Área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 2.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 2.7. El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa.
 - 2.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 2.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
3. Resumen del artículo que refleje fielmente el contenido del manuscrito. Su extensión no deberá superar las 250 palabras (estructurados) o 150 palabras (no estructurados), encabezado por entre 5 y 10 palabras clave. No cite referencias, tablas o figuras.
4. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
5. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
6. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
7. Agradecimientos.
8. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
9. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
10. Las figuras adjuntas al manuscrito, deben suministrarse en formato *.pdf, *.tif, *.ai, *.eps, *.psd. o *.jpg en alta resolución, de acuerdo a las instrucciones. De igual forma los epígrafes indicados en números arábigos según su orden de aparición en el texto, también en hoja separada. Ni el número ni las leyendas forman parte de la figura.

AUTOINMUNIDAD