

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

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

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

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

RESUMEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

MATERIALES Y MÉTODOS

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

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

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

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

Para el análisis estadístico descriptivo se uti-

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

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

En la Tabla 3 se presentan las diferencias en-

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

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

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

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

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

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

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

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

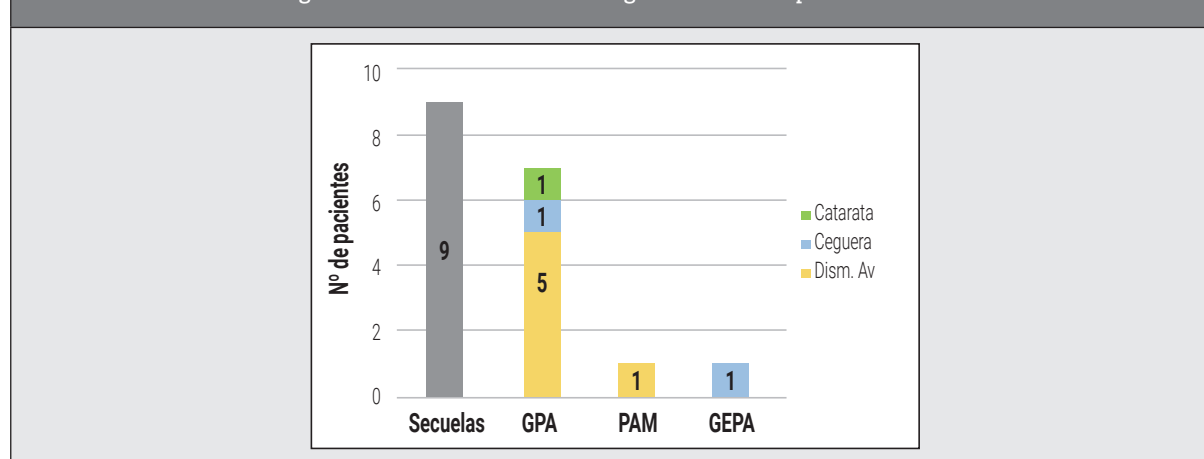
Tabla 3: Factores asociados al compromiso oftalmológico en pacientes con VAA al inicio.

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

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

*p<0,05

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



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

DISCUSIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

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

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