

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 34 • Volumen 34 • N°3 • Julio-Septiembre de 2023 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de **Reumatología**

• ARTÍCULOS ORIGINALES

Reporte de pacientes con espondiloartritis
y arteritis de Takayasu en Argentina:
¿asociación causal o casual?

Validación del ClinESSDAI para Argentina

Criterios broncoscópicos, laboratoriales
y anatomopatológicos de enfermedad
de la vía aérea en pacientes diagnosticados con
granulomatosis con poliangitis

• CASOS CLÍNICOS

Vasculitis crioglobulinémica de
rápida evolución

Encefalitis autoinmune
seronegativa asociada a
síndrome de Sjögren primario

Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

Equipo editorial SAR

Editor Jefe:

Darío Scublinsky: MD, PhD, MSc, Profesor, Universidad de Buenos Aires, Hospital Fernández y Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Editores de Sección:

Marina García Carrasco: MD, Reumatóloga, Hospital de Clínicas “José de San Martín” y Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

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

Editor Asistente:

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

Asistentes de Indexación:

Gabriela Tielas: Bibliotecaria, Universidad de Buenos Aires, Argentina
Micaela Vicente, Médica

Editores jefe anteriores:

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

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

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

Comité Editorial

Alarcón, Graciela (Perú, EE.UU.)

Alba, Paula (Argentina)

Aletaha, Daniel (Alemania)

Amigo, Mary Carmen (México)

Arturi, Alfredo (Argentina)

Babini, Alejandra (Argentina)

Balsa Criado, Alejandro (España)

Baraliakos, Xenofon (Alemania)

Canoso, Juan (México)

Casado, Gustavo (Argentina)

Catoggio, Luis J. (Argentina)

Cervera, Ricardo (España)

Citera, Gustavo (Argentina)

De la Vega, María Celina (Argentina)

Espada, Graciela (Argentina)

García, Mercedes (Argentina)

Hofman, Julio (Argentina)

Martín, Mola Emilio (España)

Mysler, Eduardo (Argentina)

Paira, Sergio (Argentina)

Perandones, Carlos (Argentina)

Pons-Estel, Bernardo (Argentina)

Rosa, Javier (Argentina)

Roseff, Marcos (Argentina)

Rillo, Oscar (Argentina)

Schneeberger, Emilce (Argentina)

Secco, Anastasia (Argentina)

Shoenfeld, Yehuda (Israel)

Soriano Guppy, Enrique (Argentina)

Suárez Almazor, María E. (EE.UU.)

Unizony, Sebastián (EE.UU.)

Venarotti, Horacio (Argentina)

Revisores de los últimos números (orden alfabético):

María Laura Acosta Felquer

Alberto Allievi

Rodolfo Nicolás Alvarado

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Rocío Barrios

Cecilia Battaglia

Ana María Beron

Andrea Braillard-Poccard

Eleonora Bresan

Alejandro Brigante

Sergio Carbia

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Juan Enghelmayer

Graciela Espada

Lucila García

Marina García Carrasco

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Ramiro Gómez

Julio Got

Oscar Gut

Pía Izaguirre

Hugo Laborde

María José López Meiller

Sebastián Magri

Verónica Malah

María del Rosario Maliandi

Nicolás Marín

José Martínez

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Sebastián Moyano

Sebastián Muñoz

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Francisco Paulin

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

María Milena Pertuz

Rebollo

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ariana Ringer

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Belén Virasoro

Marcela Young

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 34 • Volumen 34 • Nº 3 • Julio-septiembre de 2023

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



Sociedad Argentina
de Reumatología

Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

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

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

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.



Periodicidad:

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

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

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

Edita:

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

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

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

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

www.lugoneseditorial.com.ar



Año 34 • Volumen 34 • Nº 3 • Julio-septiembre de 2023 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

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

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

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dr. Guillermo Berbotto

Vicepresidente:

Dr. Gustavo Casado

Presidente Anterior:

Dra. María Celina De La Vega

Secretario:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

Tesorero:

Dr. Javier Rosa

Protesorero:

Dra. Cecilia Asnal

Vocales Titulares:

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. Anastasia Secco

Dr. EdsonVELOZO

Vocales suplentes:

Dr. Emilio Buschiazzo

Dra. Fabiana Montoya

Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dr. Juan Quintero

Dra. María Soledad

Gálvez Elquin

Suplentes:

Dr. David Navarta

Representantes de Filiales:

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

Dra. Fabiana Montoya

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

Dra. María Soledad
Gálvez Elquin

*Sociedad de Reumatología
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología
del Sur:*

Dr. Juan Quintero

*Asociación de Reumatología
de Santa Fe:*

Dr. Juan Carlos Raggio

*Asociación de Reumatología
de Córdoba:*

Dra. Paula Alba

*Asociación de Reumatología
del Noreste:*

Dr. EdsonVELOZO

*Sociedad Salto Jujena
de Reumatología:*

Dr. Emilio Buschiazzo

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

Dr. José Luis Velazco Zamora

Otros representantes:

*Director de Unidad
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de la Unidad de
Educación:*

Dra. Carla Gobbi

Director del Comité Editorial:

Dr. Darío Scublinsky

Sociedad Argentina de Reumatología

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

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

Sumario

ARTÍCULOS ORIGINALES

- **Reporte de pacientes con espondiloartritis y arteritis de Takayasu en Argentina: ¿asociación causal o casual?**

Federico Ceccato, Emilce E. Schneeberger, Marina Scolnik, Gustavo Citera, Cecilia Castel del Cid, Juan Alejandro Albiero 73

- **Validación del ClinESSDAI para Argentina**

Julieta Silvana Morbiducci, María Florencia Rodríguez, Patricia Sasaki, Agustina Cáceres, Lucía Alascio, Silvia Papasidero, Sinda Zalles, Julia Demarchi, Anastasia Secco 81

- **Criterios broncoscópicos, laboratoriales y anatomopatológicos de enfermedad de la vía aérea en pacientes diagnosticados con granulomatosis con poliangeitis**

Claudia Moreno Díaz, Marcia Jacomelli, Sergio Eduardo Demarzo, Addy Mejia Palomino, Ellen Pierre de Oliveira, Gabriela Lins M. de Assuncao, Andréia Padilha de Toledo, Carmen Silvia Valente Barbas 86

CASOS CLÍNICOS

- **Vasculitis crioglobulinémica de rápida evolución**

Edwin Andrés Rodríguez Arias, María Sol Sigismondo, Lorea de Arza Pochylak, Pablo Díaz Aguiar, Grace Beatriz Loayza Reynolds 94

- **Encefalitis autoinmune seronegativa asociada a síndrome de Sjögren primario**

Carlos Alfonso González Gómez, María Laura de la Torre, Cecilia Nora Pisoni 99

Summary

ORIGINAL ARTICLES

- **Report of patients with spondyloarthritis and Takayasu's arteritis in Argentina: is it a causal or casual association?**

Federico Ceccato, Emilce E. Schneeberger, Marina Scolnik, Gustavo Citera, Cecilia Castel del Cid, Juan Alejandro Albiero 73

- **Validation of ClinESSDAI for Argentina**

Julieta Silvana Morbiducci, María Florencia Rodríguez, Patricia Sasaki, Agustina Cáceres, Lucía Alascio, Silvia Papasidero, Sinda Zalles, Julia Demarchi, Anastasia Secco 81

- **Bronchoscopic, laboratory and anatomopathological criteria for airway disease in patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis**

Claudia Moreno Díaz, Marcia Jacomelli, Sergio Eduardo Demarzo, Addy Mejia Palomino, Ellen Pierre de Oliveira, Gabriela Lins M. de Assuncao, Andréia Padilha de Toledo, Carmen Silvia Valente Barbas 86

CLINICAL CASES

- **Rapidly evolving cryoglobulinemic vasculitis**

Edwin Andrés Rodríguez Arias, María Sol Sigismondo, Lorea de Arza Pochylak, Pablo Díaz Aguiar, Grace Beatriz Loayza Reynolds 94

- **Autoimmune seronegative encephalitis associated to primary Sjögren's disease**

Carlos Alfonso González Gómez, María Laura de la Torre, Cecilia Nora Pisoni 99

Artículo original

Reporte de pacientes con espondiloartritis y arteritis de Takayasu en Argentina: ¿asociación causal o casual?

Report of patients with spondyloarthritis and Takayasu's arteritis in Argentina: is it a causal or casual association?

Federico Ceccato¹, Emilce E. Schneeberger², Marina Scolnik³, Gustavo Citera², Cecilia Castel del Cid⁴, Juan Alejandro Albiero⁵

RESUMEN

¹ Sanatorio Esperanza S.A., Esperanza, Santa Fe, Argentina

² Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Sección Reumatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Hospital Central, Mendoza, Argentina

⁵ Hospital Córdoba y Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

Palabras clave: espondiloartritis; arteritis Takayasu; vasculitis.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (73-80)

Contacto del autor: Federico Ceccato
E-mail: fceccatogaray@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 19/09/23
Fecha de trabajo aceptado: 29/09/23

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

Introducción: tanto las espondiloartritis (EspA) como la arteritis de Takayasu (TAK) son enfermedades infrecuentes y su asociación es aún más rara.

Objetivos: presentar una serie de pacientes con diagnóstico concomitante de EspA o con rasgos de EspA y TAK en Argentina, y realizar una revisión de la literatura respecto de esta asociación.

Materiales y métodos: se recopilaron las características demográficas, clínicas y terapéuticas de pacientes con diagnóstico concomitante de EspA o con algunos rasgos de EspA y TAK, de distintos centros de salud de la República Argentina.

Resultados: se describen 7 pacientes, de los cuales 4 presentaban EspA, uno con compromiso axial (EspAax) juvenil, otro con artritis psoriásica (APs), otro con espondilitis anquilosante (EA) y el último con EspAax pura, y 3 de ellos tuvieron rasgos de EspA (enfermedad Crohn, psoriasis y oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones). En la mayoría de los casos, los rasgos de EspA se presentaron con una mediana de 4 años antes de la TAK.

Conclusiones: varios reportes y series de casos relatan la superposición entre estas dos enfermedades. Si bien las mismas podrían compartir cierta base genética común, todavía no contamos con evidencia sólida que permita estimar que esta asociación no es casual.

ABSTRACT

Introduction: both spondyloarthritis (SpA) and Takayasu arteritis (TAK) are rare diseases, and their association is even rarer.

Objectives: to present a series of patients with a concomitant diagnosis of SpA or with features of SpA and TAK in Argentina and review the literature regarding this association.

Materials and methods: the demographic, clinical and therapeutic characteristics of patients with a concomitant diagnosis of SpA or with some features of SpA and TAK were collected from different health centers in Argentina.

Results: 7 patients are described, of which 4 had SpA, one with juvenile axial involvement (axSpA), another with psoriatic arthritis (PsA), another with ankylosing spondylitis (AS) and the last patient with pure axSpA and 3 of them had features of SpA (Crohn's disease, psoriasis and asymmetric oligoarthritis of large joints). In most cases, SpA features presented a median of 4 years before TAK.

Key words: spondyloarthritis; Takayasu's arteritis; vasculitis.

Conclusions: Several case reports and case series reported overlap between these two diseases. Although they could share a certain common genetic basis, we still do not have solid evidence that allows us to estimate that this association is not coincidental.

INTRODUCCIÓN

La arteritis de Takayasu (TAK) es una vasculitis inflamatoria crónica de origen desconocido que afecta a vasos de gran calibre, predominantemente la aorta y sus ramas¹. Varios estudios han resaltado la coexistencia de la TAK con diversas enfermedades inflamatorias crónicas². La prevalencia de manifestaciones extravasculares en la TAK se reportó entre el 19 y 39%³⁻⁶. Las asociaciones más frecuentemente comunicadas son: la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la espondiloartritis (EspA), la enfermedad de Behçet y la psoriasis⁶.

En 1966, Paloheimo et al. fueron los primeros en comunicar la asociación entre la TAK y la EspA en una serie de 26 pacientes⁷. A partir de entonces, varias publicaciones han enfatizado la asociación entre ambas enfermedades.

Adicionalmente, Gûsel Esen et al. observaron que 14/69 pacientes con TAK (20,3%) presentaban rasgos de EspA como dolor lumbar inflamatorio (DLI), entesitis, uveítis, EII y artritis periférica⁵.

Estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide association study*, GWAS) han aportado valiosa información sobre la susceptibilidad genética para TAK. Renauer et al. identificaron tres loci de riesgo para la TAK. Dos de estos loci, IL6 y RPS9/ LILRB3, señalan importantes vías inmunorreguladoras que podrían explicar aún más la inmunopatología de esta vasculitis. El tercer locus se encuentra en una región del cromosoma 21q22. Este mismo locus de susceptibilidad genética confiere riesgo de colitis ulcerosa y espondilitis anquilosante⁸. Un estudio GWAS más reciente, realizado entre cinco poblaciones diversas con TAK, demostró nuevas asociaciones con regiones del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigens*, HLA) y cuatro loci de susceptibilidad no HLA. Este estudio también fortaleció la asociación de IL12B, PTK2B y chr21q22 con TAK. Además,

IL12B también se sabe que se asocia con la EII y la psoriasis⁹. Otros estudios demostraron que IL12 es un mediador importante en TAK y EspA, y que el polimorfismo del gen IL12 puede estar presente tanto en pacientes con TAK como con EspA¹⁰. Estos hallazgos, junto con otros estudios descriptivos, pueden explicar la asociación entre la TAK y otras enfermedades autoinmunes.

Los objetivos de esta publicación consisten en presentar una serie de casos de pacientes con diagnóstico concomitante de EspA, o con rasgos de EspA y TAK en Argentina, y revisar la literatura respecto de esta asociación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizó la información sobre los pacientes con diagnóstico concomitante de EspA, o con rasgos de EspA y TAK, de distintos centros de salud de la República Argentina, que surgió del interés personal de los médicos intervinientes por esta asociación. Se recopilieron características demográficas (sexo, edad), clínicas (edad al diagnóstico de EspA y de TAK, subtipo de EspA, signos y síntomas de sospecha de TAK, compromiso arterial y desenlace), analíticas (presencia de HLA-B27, reactantes de fase aguda [RFA]), métodos diagnósticos de TAK y tratamientos de ambas entidades. El diagnóstico EspA y los rasgos de EspA se definieron según los criterios del *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) 2009 para EspA axial (ax)¹¹, los criterios New York modificados (NYM) para EA¹², los criterios del *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) para APs¹³ y los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) 1990 para TAK¹⁴.

Para la revisión de la literatura, los criterios de selección de la búsqueda fueron todas aquellas publicaciones que informaran la coexistencia de TAK y EspA. Las palabras clave utilizadas fueron: *Takayasu's arteritis*, *spondyloarthritis*,

ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease, inflammatory diseases, sacroiliitis. La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed. Los criterios de elegibilidad incluyeron todos los artículos en idioma inglés sin límites de tiempo y en pacientes adultos ≥ 18 años. Luego de la lectura de los artículos seleccionados, algunos se incluyeron en forma manual.

RESULTADOS

Reporte de casos

Se incluyeron 7 pacientes, de los cuales 4 presentaban EspA (EspAax juvenil, APs, EA y EspAax pura) y 3 de ellos tenían rasgos de EspA (enfermedad Crohn, psoriasis y oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones). En 5 mujeres y 2 varones, la edad media al diagnóstico de EspA (o sus rasgos) y de la TAK fue de 28 (RIC 20) y de 32 (RIC 15) años, respectivamente.

En cinco de los casos el diagnóstico de EspA, o sus rasgos, se presentó entre 2-15 años (mediana 4 años) antes del diagnóstico de la TAK, en otro caso fue posterior y en un caso el diagnóstico de ambas enfermedades fue simultáneo. Los signos/síntomas más frecuentes que guiaron al diagnóstico de la TAK fueron: disminución de los pulsos (3/7), soplos vasculares (3/7) y fiebre 2/7. Los reactantes de fase aguda (RFA) estuvieron elevados en un 71% de los pacientes. Todos tenían compromiso de grandes vasos documentado por imágenes (con afectación de la aorta y/o sus colaterales). El tratamiento de la EspA incluyó terapia biológica en un paciente, metotrexato (MTX) en 2 pacientes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el resto. El tratamiento de la TAK consistió en glucocorticoides (GC) en altas dosis, inmunosupresores (MTX, azatioprina [AZA]) en 5/7 pacientes y en 3 pacientes se indicó un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNFi). Una paciente no recibió al basal tratamiento para la TAK por ausencia de actividad clínica, de laboratorio (RFA normales) y de imágenes (PET-TC sin actividad inflamatoria), aunque un año después presentó signos de actividad de la enfermedad, razón por la cual fue tratada con prednisona a bajas dosis y AZA 100 mg/día por deseo de embarazo.

En cuanto a la evolución de estos 7 pacientes, 6 tuvieron buena respuesta al tratamiento inicial. Un paciente fue refractario inicialmente a GC y AZA, luego presentó buena respuesta transitoria a MTX, posteriormente por recaída

fue tratado con adalimumab (ADA) y colocación de stent en subclavia derecha. Un paciente falleció por neumonía asociada a COVID-19, el resto continúa en tratamiento y está en remisión. Las características de estos pacientes se resumen en la Tabla 1.

Revisión de la literatura

Se identificaron 28 estudios y se excluyeron ocho (cinco en idioma francés y tres que no correspondían al criterio de búsqueda). En total, se analizaron 20 publicaciones: reportes de caso (n=12), series de casos (n=4) y estudios descriptivos (n=4).

Los casos reportados de la asociación de EspA y TAK fueron un total de 39 pacientes, 24 mujeres y 15 varones. Los artículos provenían de 11 países diferentes de Europa, Asia, Medio Oriente y América Latina. El diagnóstico de EspA fue previo al diagnóstico de TAK en 35/39 pacientes, simultáneo en dos casos y posterior en 2 pacientes. Los subtipos de EspA fueron: EA pura (n=32), EspA juvenil (n=1), APs (n=3), EspA indiferenciada (n=2) y sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO; n=1). Los hallazgos más frecuentemente reportados fueron: alteración de pulsos, diferencias de la tensión arterial entre los miembros, fiebre y RFA elevados.

Los tratamientos fueron variados. Luego del diagnóstico de TAK, casi todos los pacientes recibieron GC. En algunos casos se utilizó tratamiento inmunosupresor como AZA o ciclofosfamida (CF). Cuatro pacientes fueron tratados con MTX. Siete pacientes habían recibido TNFi previamente al diagnóstico de TAK. Las características principales de los casos reportados se resumen en la Tabla 2.

Cuatro estudios descriptivos estudiaron la asociación de la TAK con otras enfermedades inflamatorias sistémicas. Gudbrandsson et al. analizaron las características epidemiológicas, clínicas y angiográficas de 78 pacientes con TAK en Noruega, y observaron que 6 (7%) tenían EII y otros 6 EspA previamente al desarrollo de la TAK³.

Kwon et al. revisaron las manifestaciones extravasculares de 268 pacientes con diagnóstico de TAK provenientes de dos cohortes de hospitales de Corea del Sur. En este trabajo, 51/268 (19%) pacientes tenían al menos una manifestación extravascular presente y fue la artritis la más frecuente en 32/268 (11,9%) pacientes. De estos, 19 (7,1%) tenían compromiso axial y 13/19

reunían criterios NYM para EA, 17/19 eran mujeres y 1 HLA-B27⁴.

En Turquía, Güzel Esen et al. estudiaron prospectivamente 69 pacientes con TAK para determinar la frecuencia de rasgos de EspA. Las evaluaciones consistieron en una detallada historia y examen físico, análisis de HLA-B27 y estudios de imágenes (radiografías y resonancia magnética [RM]). Los resultados mostraron una frecuencia elevada de lumbalgia inflamatoria en 17/69 pacientes (24,6%) y de rasgos de EspA

en 14/69 (20,3%), 2 pacientes eran HLA-B27+ y 4 (5,8%) tenían sacroileítis (SI) radiográfica⁵.

Finalmente, Esatoglu et al. examinaron la frecuencia de enfermedades inflamatorias/autoinmunes en una cohorte de 198 pacientes con TAK, y observaron que 15 pacientes (15,8%) tenían EA sin una relación temporal clara, la mayoría fue del sexo femenino (13/15) y con baja frecuencia de HLA-B27⁶. En la Tabla 3 se resumen los estudios originales.

Tabla 1: Características de los pacientes con espondiloartritis (EspA) o con rasgos de EspA y arteritis de Takayasu concomitante.

	Sexo	Edad al diagnóstico de EspA	Rasgos de EspA	Subtipo EspA	HLA-B27	Tratamiento EspA previo al diagnóstico de TAK	Edad al diagnóstico de TAK	Signos y síntomas de sospecha TAK	RFA	Métodos de diagnósticos de TAK	Compromiso arterial	Tratamiento TAK	Desenlace
Caso 1	Mujer	12	DLI AF EspA SI en RM	EspAax juvenil	(-)	ETN, ADA, SEC	21	Fiebre, fatiga, púrpura MMII (vasculitis leucocitoclástica)	↑	PET TC	Aorta abdominal y rama mesentérica	GC altas dosis, GOL	Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento
Caso 2	Mujer	23	AF EspA, psoriasis, artritis, dactilitis	APs	ND	MTX	23	Claudicación MS, pulsos ↓	-	Arteriografía, Eco Doppler, PET TC	Subclavia bilateral y renal izquierda	Prednisona 20 mg/día, MTX 20 mg/ semana, AAS y ADA	Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento
Caso 3	Varón	36	DLI SI radiográfica	EA	ND	AINE	38	Fiebre, pérdida peso, HTA, anemia, diferencia de TA MMSS	↑	PET TC	Aorta ascendente, cayado aórtico, aorta abdominal e ilíacas primitivas	Prednisona 60 mg/día, AZA 100 mg/ día, luego adalimumab	Falleció por neumonía COVID- 19
Caso 4	Mujer	28	DLI, uveítis, SI en RMN	EspAax- nr	(+)	AINE	32	Pulsos ↓, soplos vasculares	↑	Angio TC	Cayado aórtico, carótidas, aorta torácica y abdominal	Prednisona 40 mg/ día, MTX 15 mg/ semana	Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento
Caso 5	Mujer	28	EII (EC)	-	ND	GC, mesalazina	31	RFA elevados persistentes	↑	Angio TC Eco Doppler PET TC	Aorta torácica, vasos supra aórticos, y mesentérica superior	GC altas dosis, AZA 150 mg/ día, luego MTX 15 mg/semana y luego ADA	Stent subclavia. Continúa en seguimiento
Caso 6	Mujer	16	Psoriasis cutánea	-	ND	ND	32	Pulsos ↓, soplos vasculares	-	Angio TC angio RMN Eco Doppler PET TC	Subclavia izquierda, aorta abdominal, tronco celíaco	Meprednisona 8mg/día, AZA 100 mg/día	Continúa en seguimiento. Cursó dos embarazos sin complicaciones
Caso 7	Varón	49	Oligoartritis asimétrica de grandes articu- laciones	-	(-)	MTX	54	Claudicación MS izq, eritema nodoso, cefalea	↑	Angio TC	Carótida y subclavia izquierda	Prednisona	Buena respuesta al tratamiento. Continúa en seguimiento, actualmente sin corticoides, con AZA 100 mg/día

EspA: espondiloartritis; DLI: dolor lumbar inflamatorio; AF: antecedentes familiares; SI: sacroileítis; RM: resonancia magnética; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EA: espondilitis anquilosante; ax: axial; nr: no radiográfica; EC: enfermedad de Crohn; HLA: human leukocyte antigens, antígeno leucocitario humano; ND: no disponible; TAK: arteritis de Takayasu; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; SEC: secukinumab; MTX: metotrexato; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; GC: glucocorticoides; RFA: reactantes de fase aguda; MMII: miembros inferiores; MS/MMSS: miembro superior/miembros superiores; HTA: hipertensión arterial; TA: tensión arterial; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computada; GOL: golimumab; AAS: ácido acetil salicílico; AZA: azatioprina; ND: no disponible.

Tabla 2: Resumen de los reportes de casos y series de casos de la literatura.

Autor	País	Sexo	Etnia/raza	Secuencia	Edad al diagnóstico de EspA	Subtipo EspA	HLA- B27	TNFi previo TAK	Edad al diagnóstico de TAK	Estudios complementarios	Tratamiento TAK
Paloheimo ⁷	Finlandia	Varón	ND	EspA→TAK	46	EA	ND	No	50	Arteriografía	Endarterectomía, anticoagulación
		Mujer	ND	EspA→TAK	24	EA	ND	No	27	Arteriografía	GC
		Mujer	ND	EspA→TAK	25	EA	ND	No	29	Arteriografía	GC
		Mujer	ND	EspA→TAK	24	EA	ND	No	27	Arteriografía	GC
Cowley ²¹	Inglaterra	Mujer	Caucásica	EspA→TAK	20	SI bilateral	(-)	No	23	Arteriografía	Prednisolona 60 mg/día
Magaro ²²	Italia	Mujer	ND	EspA→TAK	17	EA	(+)	No	32	Arteriografía	ND
Hilário ²³	Brasil	Varón	Caucásica	EspA→EC→TAK	15	EA	(+)	No	14	Eco Doppler, aortografía digital	GC, AZA
Aoyagi ²⁴	Japón	Varón	Asiática	CU→EspA→TAK	20	EA	(+)	No	24	Ecocardiograma, angiografía digital	GC, cirugía
Fukuhara ²⁵	Japón	Varón	Asiática	EspA→TAK	34	APs	(-)	No	40	Aortografía	GC
Schuetz ²⁶	Suiza	Mujer	Caucásica	TAK→EspA	45	EA	(-)	No	14	Arteriografía, angio RM	GC, MTX
Dziadzio ²⁷	Italia	Mujer	Caucásica	EspA→TAK	17	EspA indiferenciada	(-)	No	19	Arteriografía	AAS, GC, MTX
Acar ²⁸	Turquía	Mujer	ND	Simultáneo	14	EspA inicio juvenil	(-)	No	17	Eco Doppler arterial, arteriografía	GC, AZA
Mariani ¹⁹	Suiza	Mujer	Asiática	EspA→TAK	ND	EspA indiferenciada	(-)	GOL	32	Angio TC tóracoabdominal	Suspende GOL, GC, CTX
Ben Abdelghani ²⁹	Túnez	Varón	ND	EspA→TAK	31	EA	(-)	No	41	Eco Doppler arterial, angio TC	GC, SSZ, anticoagulación
Matsushita ³¹	Japón	Varón	ND	EspA→TAK	41	EA	(-)	No	44	Angio TC y angio RM	GC, MTX
Rezgui ¹⁸	Túnez	Varón	ND	EspA→TAK	43	EA	ND	ADA	47	Angio TC	ADA → GC + MTX
Gan ³⁰	China	Varón	ND	EspA→TAK	ND	EA	(+)	ETN	ND	Ecocardiografía, angio TC o angiografía digital, eco Doppler	GC, CTX
		Mujer	ND	EspA→TAK	ND	EA	(+)	ETN	ND		
		Varón	ND	EspA→TAK	ND	EA	(-)	No	ND		
		Varón	ND	EspA→TAK	ND	EA	(+)	No	ND		
		Varón	ND	EspA→TAK	ND	EA	(+)	No	ND		
		Mujer	ND	EspA→TAK	ND	EA	(-)	No	ND		
Rivière ¹⁷	Francia	Mujer	Caucásica	EspA→TAK	26	EA	(+)	ETN	26	Angio TC con contraste o angio RM (14/14 pacientes) y/o eco Doppler (10/14 pacientes) PET-TC (10/14 pacientes)	Cirugía vascular 11/12, GC, TNFi 4/14
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	30	EA	ND	No	41		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	31	EA	(+)	ETN	41		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	19	APs	(-)	No	35		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	31	SAPHO	ND	No	38		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	50	APs	(-)	No	53		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	63	EA	(-)	No	64		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	53	EA	(-)	No	56		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	57	EA	(-)	No	59		
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	23	EA	(+)	ETN	20		
		Varón	Caucásica	EspA→TAK	51	EA	(-)	No	58		
		Varón	Caucásica	EspA→TAK	52	EA	(-)	No	55		
		Varón	Caucásica	EspA→TAK	37	EA	(-)	No	44		
		Varón	Caucásica	TAK→EspA	57	EA	(-)	No	63		
Mielnik ¹⁰	Noruega	Mujer	Caucásica	EspA→TAK	39	EA	(-)	No	43	Arteriografía	GC
		Mujer	Caucásica	EspA→TAK	50	EA	(-)	No	51		GC
		Mujer	Caucásica	Simultáneo	28	EA + EC	(-)	No	28		GC, MTX, IFX, ADA

ND: no disponible; EspA: espondiloartritis; TAK: arteritis de Takayasu; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; SI: sacroileítis; APs: artritis psoriásica; SAPHO: sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis; HLA: human leukocyte antigens, antígeno leucocitario humano; TNFi: inhibidor del tumor necrosis factor; GOL: golimumab; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computada; PET: tomografía por emisión de positrones; GC: glucocorticoides; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; AAS: ácido acetil salicílico; CTX: ciclofosfamida; SSZ: sulfasalazina; IFX: infliximab.

Tabla 3: Resumen de los estudios originales que analizaron pacientes con arteritis de Takayasu y enfermedades/manifestaciones extravasculares asociadas.

Autor	Año publicación	País	TAK (n)	Manifestaciones o enfermedades asociadas n (%)	Subtipo EspA	HLA- B27	Secuencia diagnóstica
Gudbrandsson ³	2017	Noruega	78	EII 6 (7,9%) (4 EC y 2 CU) EspA 6 (7%) Psoriasis 8 (10,2%) Tiroiditis 8 (10,2%) TBC 6 (7,6%)	---	ND	EII, psoriasis, tiroiditis y TBC (previo a TAK)
Kwon ⁴	2018	Corea del Sur	268	51 (19%) pacientes ≥1 manifestación extravascular: Artritis 32 (11,9%), periférica 16 (6%), SI 19 (7,1%) Úlceras bucales recurrentes 23 (8,6%) EII 7 (2,6%) (4 EC y 3 CU) Eritema nodoso 4 (1,5%) Uveítis 2 (0,7%)	EA 13 (4,8%)	1/7 (+)	ND
Güzel Esen ⁵	2019	Turquía	69	Dolor de espalda crónico 28 (39,4%) DLI 17 (24,6%) Artritis periférica 5 (7,2%) Entesitis 5 (7,2%) Uveítis 4 (5,8%) Psoriasis 3 (4,3%) Eritema nodoso 3 (4,3%) EC 2 (2,9%) CU 2 (2,9%) AF EspA 4 (5,8%) AF psoriasis 3 (4,3%) SI radiográfica 8 (11,6%) SI en RM 4 (5,8%)	EspA 14 (20,3%) - EA pura 5 - Asociada a APs3 - Asociada a EII 4 - EspA periférica 1 - EspA indiferenciada 1	2/14 (+)	EspA (en 9 pacientes previo a TAK)
Esatoglu ⁶	2020	Turquía	198	EA 15 pacientes (8%) EII 12 (6%) EB 10 (5%) Enfermedades autoinmunes (tiroiditis, hepatitis, artritis seronegativa, LES, SSj, SSC) 13 (6,5%) Misceláneas (amilooidosis, vasculitis IgA, sarcoidosis, psoriasis) 9 (4,5%)	EA 15 (8%)	1/6 (+)	EII 9, EA 3, EB 5 (simultáneo a TAK) EII 1, EA 7 (previo a TAK) EII 2, EA 5, EB 5 (posterior a TAK)

AT: arteritis de Takayasu; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EC: enfermedad de Crohn; CU: colitis ulcerosa; EspA: espondiloartritis; TBC: tuberculosis; SI: sacroileítis; DLI: dolor lumbar inflamatorio; AF: antecedentes familiares; RM: resonancia magnética; EA: espondilitis anquilosante; EB: enfermedad de Behçet; LES: lupus eritematoso sistémico; SSj: síndrome de Sjögren juvenil; SSC: esclerodermia sistémica; APs: artritis psoriásica; HLA: human leukocyte antigens, antígeno leucocitario humano; ND: no disponible.

DISCUSIÓN

En nuestra serie de casos, presentamos 4 pacientes con EspA (3 EspAax y 1 APs) y 3 con rasgos de EspA (1 psoriasis, 1 EII, 1 oligoartritis asimétrica de grandes articulaciones) que tenían concomitantemente TAK.

La revisión de la literatura detectó publicaciones en un amplio intervalo de tiempo, desde 1966 hasta 2021, motivo por el cual se encontró una considerable variabilidad entre las mismas. Si bien el subtipo más frecuente de EspA fue la EA, no se reportaron casos de EspAax no radiográfica (nr), aunque consideramos que este dato debe tomarse con cautela ya que esta entidad surge a partir de 2009 con el desarrollo de los criterios ASAS. Cabe destacar que uno de los 3 pacientes con EspAx de nuestra serie, tenía EspAx-nr.

Interesantemente, en el 90% de los casos analizados el diagnóstico de TAK ocurrió después del diagnóstico de EspA, siendo concordante con nuestros casos, ya que en 5/7 el diag-

nóstico de TAK fue posterior con una mediana de 4 años.

Tanto en los casos reportados en la literatura como en nuestra serie, hay una mayor proporción de mujeres correspondiendo al 61,5% y 71,4%, respectivamente. Sin embargo, esto podría deberse a que la TAK es una vasculitis que predomina en el sexo femenino con una relación con el sexo masculino que varía entre 9.4:1 en Japón a 1.6:1 en India¹⁵.

A pesar de que no en todos los casos se ha estudiado, también se encontró una menor frecuencia de positividad del HLA-B27 en los pacientes que presentaban EspA y TAK. Esta situación nos permite pensar que pueden existir otros genes vinculados con el desarrollo concomitante de estas dos enfermedades. En un estudio genético reciente, en 6.670 individuos con TAK provenientes de cinco poblaciones diferentes, los análisis de cluster mostraron que la TAK se asocia con la EII y la EA. Los polimorfismos

rs6556412 y rs4379175, de la interleuquina (IL) 12B, se han asociado con la EII y la psoriasis, respectivamente. Curiosamente, aunque la dirección del efecto genético en este locus es similar en la TAK y en la EII, parece que el alelo de riesgo en rs4379175-IL12B en la TAK protege contra la psoriasis. Finalmente, también se ha informado que la región genética del cromosoma 21q22 está asociada con la EA y la EII, y con un efecto genético en la misma dirección en la TAK⁹.

Los pacientes con EA, y con menos frecuencia con otras EspA, pueden desarrollar ciertas manifestaciones cardiovasculares, entre ellas, la aortitis que afecta la raíz aórtica y la aorta ascendente, y conduce a insuficiencia valvular. Esto podría explicarse por mecanismos patogénicos comunes, tanto en sitios de entesis como en la raíz aórtica¹⁶. Riviere et al. proponen la hipótesis de que el desarrollo de la aortitis en el contexto de EspA podría tratarse de una TAK¹⁷, mientras que otros autores, como Mielnik et al., postulan que el compromiso arterial de los pacientes con EspA podría clasificarse erróneamente como TAK¹⁰.

En cuanto al tratamiento, los TNFi son efectivos para la EspA y también, aunque la evidencia es menor, para la TAK. Sin embargo, algunos autores reportaron casos de TAK en pacientes con EspAx que estaban recibiendo TNFi, proponiendo un probable efecto paradójico^{18,19}. Si bien el desarrollo de fenómenos autoinmunes en pacientes que reciben tratamiento con TNFi es bien conocido, la vasculitis en general se limita al compromiso cutáneo²⁰. Además, tanto en nuestra serie de casos como en la revisión de la literatura, el tratamiento previo con TNFi en pacientes con diagnóstico de TAK fue bajo, 14,2% y 15,4%, respectivamente.

CONCLUSIONES

La EspA y TAK pueden coexistir; si bien esta asociación es poco frecuente, pareciera tener sustento genético. Por este motivo, aconsejamos considerar su diagnóstico en pacientes con EspAax con síntomas constitucionales y RFA elevados en forma persistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mirault T, Messas E. La maladie de Takayasu [Takayasu arteritis]. *Rev Med Int* 2016;37(4):223-229.
2. Ohta Y, Ohya Y, Fujii K, et al. Inflammatory diseases associated with Takayasu's arteritis. *Angiology* 2003;54(3):339-344.

3. Gudbrandsson B, Molberg Ø, Garen T, Palm Ø. Prevalence, incidence, and disease characteristics of Takayasu arteritis by ethnic background: data from a large, population-based cohort resident in Southern Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(2):278-285.
4. Kwon OC, Lee SW, Park YB, Oh JS, Lee SH, Hong S, et al. Extravascular manifestations of Takayasu arteritis: focusing on the features shared with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):142.
5. Güzel Esen S, Armagan B, Atas N, Ucar M, Varan Ö, Erden A, et al. Increased incidence of spondyloarthropathies in patients with Takayasu arteritis: a systematic clinical survey. *Joint Bone Spine* 2019;86(4):497-501.
6. Esatoglu SN, Ok AM, Ucar D, Celik AF, Ugurlu S, Hamuryudan V, et al. Takayasu's arteritis: associated inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 124(2):61-68.
7. Paloheimo JA, Julkunen H, Siltanen P, Kajander A. Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis. Report of four cases. *Acta Med Scand* 1966;179(1):77-85.
8. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, Adler A, Aksu K, Keser G, et al. Identification of susceptibility loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an intergenic locus on chromosome 21q22 in Takayasu arteritis in a genome-wide association study. *Arthritis Rheumatol* 2015 May;67(5):1361-1368.
9. Ortiz-Fernández L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, Kaymaz-Tahra S, Coit P, Kong X, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 2021;108(1):84-99.
10. Mielnik P, Hjelle AM, Nordeide JL. Coexistence of Takayasu's arteritis and ankylosing spondylitis may not be accidental. Is there a need for a new subgroup in the spondyloarthritis family? *Mod Rheumatol* 2018;28(2):313-318.
11. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):361-368.
13. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1387-94.
14. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1129-1134.
15. Gamboa, Paul. Arteritis de Takayasu. *Rev Colomb Cardiol* 2020; 27(5):428-433.
16. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18(7):1069-1076.
17. Rivière E, Arnaud L, Ebbo M, Allanore Y, Claudepierre P, Dernis E, et al. Club rhumatismes et inflammations. Takayasu arteritis and spondyloarthritis: coincidence or association? A Study of 14 Cases. *J Rheumatol* 2017;44(7):1011-1017.

18. Rezgui A, Thabet M, Makki S, Anoun J, Hassine IB, Karmani M, et al. Takayasu's arteritis occurring under TNF blockers in a patient with spondyloarthritis: is it an association or a paradoxical effect? *Reumatologia* 2021;59(2):111-114.
19. Mariani N, So A, Aubry-Rozier B. Two cases of Takayasu's arteritis occurring under anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):211-213.
20. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, Kostov B, Pérez- Álvarez R, Brito-Zerón P, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(11):1255-1271.
21. Cowley ML, Hickling P, Wells IP, Marshall AJ. Takayasu's disease and bilateral sacroiliitis. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(1):67-70. PMID: 2885118.
22. Magaro' M, Altomonte L, Mirone L, Zoli A, Corvino G. Seronegative spondylarthritis associated with Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47(7):595-7.
23. Hilário MO, Terreri MT, Prismich G, Len C, Kihara EN, Goldenberg J, et al. Association of ankylosing spondylitis, Crohn's disease and Takayasu's arteritis in a child. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(1):92-4. PMID: 9543573.
24. Aoyagi S, Akashi H, Kawara T, Ishihara K, Tanaka A, Kanaya S, et al. Aortic root replacement for Takayasu arteritis associated with ulcerative colitis and ankylosing spondylitis, report of a case. *Jpn Circ J* 1998;62(1):64-68.
25. Fukuhara K, Urano Y, Akaike M, Ahsan K, Arase S. Psoriatic arthritis associated with dilated cardiomyopathy and Takayasu's arteritis. *Br J Dermatol* 1998;138(2):329-333.
26. Schuetz CT, Aeberli D, Oertle S, Anderson SE. Pseudoarthrosis and ankylosis of the vertebral spine without sacroiliitis associated with Takayasu's arteritis: review of the association. *Skeletal Radiol* 2002;31(9):554-557.
27. Dziadzio M, Ghattas L, Scarpelli M, Pomponio G, Gabrielli A. A case of Takayasu's arteritis with parenchymal pulmonary involvement associated with spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3):413-414.
28. Acar B, Yalcinkaya F, Oztürk B, Yüksel S, Ozcakar ZB, Fitöz S, et al. Seronegative spondylarthropathy associated with Takayasu's arteritis in a child. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(2):278-279.
29. Ben Abdelghani K, Fazaa A, Ben Abdelghani K, Laatar A, Khedher A, Zakraoui L. Chronic inflammatory rheumatism associated with Takayasu disease. *Ann Vasc Surg* 2013;27(3):353-356.
30. Gan FY, Fei YY, Li MT, Wang Q, Xu D, Hou Y, et al. The characteristics of patients having ankylosing spondylitis associated with Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2014;33(3):355-358.
31. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, et al. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res* 2018;46(6):2486-2494.

Artículo original

Validación del ClinESSDAI para Argentina

Validation of ClinESSDAI for Argentina

Julieta Silvana Morbiducci¹, María Florencia Rodríguez¹, Patricia Sasaki¹, Agustina Cáceres¹, Lucía Alascio², Silvia Papasidero², Sinda Zalles³, Julia Demarchi³, Anastasia Secco¹

RESUMEN

- ¹ Sección de Reumatología, Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Sección de Reumatología, Hospital General de Agudos Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Sección de Reumatología, Hospital Británico, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: síndrome de Sjögren; ESSDAI; escala visual análoga.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (81-85)

Contacto de la autora: Julieta Silvana Morbiducci
E-mail: julietamorbiducci@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 16/05/23
Fecha de trabajo aceptado: 29/08/23

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

Introducción: recientemente, en Europa y en idioma inglés, se ha desarrollado el Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ClinESSDAI) para evaluar la actividad en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp).

Objetivos: validar el ClinESSDAI en pacientes con SSp en Argentina.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal. Se utilizó la versión en castellano del EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) validada en Argentina. Para evaluar la validez del constructo, se usó la escala visual análoga (EVA) desarrollada por un reumatólogo experto por dominio del ClinESSDAI y de la EVA global para el puntaje total del ClinESSDAI, mientras que otro profesional en la materia realizó el ESSDAI y ClinESSDAI. Para analizar la reproducibilidad, se estudió a un subgrupo de pacientes, sin mediar cambios en el tratamiento ni en la condición clínica, 10 días después de la evaluación basal. Todos los médicos examinaron a los pacientes desconociendo la evaluación de los demás colegas.

Resultados: se incluyeron 47 pacientes con SSp. La correlación entre la EVA global y el ClinESSDAI fue muy buena (Rho 0,7), así como la correlación de la EVA y el ClinESSDAI de cada dominio. El coeficiente de correlación intraclass (CCI) entre el ESSDAI y el ClinESSDAI fue de 0,98. La reproducibilidad fue de 0,93.

Conclusiones: el ClinESSDAI es una herramienta válida y reproducible en nuestra población, equiparable al ESSDAI.

ABSTRACT

Introduction: the Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ClinESSDAI) has recently been developed in Europe and in the English language to evaluate activity in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS).

Objectives: validate the ClinESSDAI in patients pSS in Argentina.

Materials and methods: a cross-sectional study. The Spanish version of the ESSDAI, validated in Argentina, was used. To evaluate construct validity, the Visual Analog Scale (VAS) was used, performed by an expert rheumatologist per ClinESSDAI domain, and the global VAS was used for the total score of the ClinESSDAI, while another professional performed the ESSDAI and ClinESSDAI. To evaluate reproducibility, a subgroup of patients was evaluated without changes in treatment or clinical condition 10 days after the baseline evaluation. All physicians were blind to each other's evaluation.

Results: 47 patients with pSS were included. The correlation between global VAS and ClinESSDAI was very good (Rho 0.7), as well as the correlation of the VAS and ClinESSDAI of each domain. The intraclass correlation coefficient (ICC) between ESSDAI and ClinESSDAI was 0.98. The reproducibility was 0.93.

Key words: Sjögren syndrome; ESSDAI; visual analogue scale.

Conclusions: the ClinESSDAI is a valid and reproducible tool in our population, comparable to the ESSDAI.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica caracterizada principalmente por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas resultando en el deterioro funcional de las glándulas salivales y lagrimales. El proceso inflamatorio en esta entidad no se limita a las glándulas exocrinas dado que puede afectar a cualquier órgano. Por lo tanto, junto con las características de sequedad, pueden producirse manifestaciones articulares, vasculares, cutáneas, pulmonares, renales y neurológicas, entre otras¹.

Como resultado, las características clínicas se pueden dividir en dos facetas: 1) síntomas que alteran la calidad de vida, como sequedad, dolor y fatiga que afectan a casi todos los pacientes; 2) manifestaciones sistémicas descriptas habitualmente en el 20-40% de los mismos¹. Cabe aclarar que igualmente existe evidencia de que luego de un período de 75 meses de seguimiento, más del 90% presenta al menos un dominio positivo del EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)².

Para estudiar ambas facetas, el grupo de trabajo de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) desarrolló dos índices de actividad de la enfermedad: el índice reportado por los pacientes EULAR Sjögren's syndrome (EULAR SS; *Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*, ESSPRI) para evaluar sequedad, fatiga y dolor, y el índice de actividad de la enfermedad EULAR SS (ESSDAI) para las manifestaciones sistémicas³⁻⁴.

Respecto del ESSDAI, se propuso la definición de niveles de actividad de la enfermedad y umbrales de mínima mejora clínicamente importante (*minimal clinically important improvement*, MCII). Se define actividad a un ESSDAI <5, moderada entre 5 y 13, y severa como ≥14. La MCII se define como una disminución de al menos 3 puntos⁵.

Recientemente se elaboró un nuevo índice para evaluar la actividad en pacientes con SSp

llamado *Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ClinESSDAI), una herramienta que cuenta con los mismos dominios que el ESSDAI, excepto el biológico (biomarcadores B: gammaglobulina y niveles de inmunoglobulina G, complemento, presencia de crioglobulinas y/o de gammapatía monoclonal)⁶. Este índice de actividad se desarrolló en Europa, en inglés, y debido a las variables sociodemográficas no es directamente aplicable en nuestro medio, por lo cual requiere una adaptación transcultural y una validación para su utilización en Argentina.

Teniendo en cuenta lo expuesto, el objetivo de este trabajo fue validar el ClinESSDAI en pacientes con SSp que concurren a diferentes centros de Reumatología de Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico y transversal realizado entre noviembre de 2017 y junio de 2018. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de manera consecutiva de la Sección de Reumatología de los Hospitales Bernardino Rivadavia, Enrique Tornú y Británico, con diagnóstico de SSp según los criterios de clasificación europeo-americanos de 2002 y/o los criterios europeo-americanos de 2016⁷.

Se excluyeron pacientes con historia previa de radioterapia de cabeza y cuello, hepatitis C activa confirmada por PCR, síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) diagnosticado por Western blot, sarcoidosis confirmada por biopsia, amiloidosis establecida por la presencia de depósito amiloide, pacientes que cumplieran criterios de clasificación para otra enfermedad autoinmune, fibromialgia mal controlada según criterio del médico tratante y diabetes mellitus mal controlada definida como HbA1c ≥8 mg.

Debido a que el ClinESSDAI presenta los mismos dominios del ESSDAI, exceptuando el dominio "marcadores biológicos", se empleó la traducción del ESSDAI realizada en su adaptación transcultural y validada en Argentina¹. El

ESSADI incluye 12 dominios: cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central, hematológico, glandular, constitucional, linfadenopatía y biológico. Cada dominio se divide en tres o cuatro niveles según su grado de actividad. La puntuación de cada uno se obtiene al multiplicar el nivel de actividad por el peso del dominio. El score final (la suma de todas las puntuaciones) se ubica entre 0 y 123⁶. De este modo, el ESSDAI constituye un instrumento estandarizado para evaluar el compromiso sistémico en SSP en los ensayos clínicos y en la práctica diaria⁸⁻¹⁰.

Para establecer los puntajes, se entrenó a los investigadores en el uso del ESSDAI, del ClinESSDAI y de la escala visual análoga (EVA). Luego se efectuó una prueba piloto estudiando 10 casos clínicos con el fin de lograr su correcto empleo y analizar el grado de acuerdo entre los evaluadores.

En cada dominio, acorde al nivel de actividad, se asignó el puntaje correspondiente según la herramienta original, el cual se multiplicó por el peso de cada dominio. El resultado final fue la sumatoria de los resultados obtenidos en cada uno de ellos.

Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas: edad en años, sexo (femenino o masculino) y tiempo de evolución de la enfermedad en años.

Se citaron pacientes a una primera visita para evaluar la validez del constructo convergente del instrumento. Para ello, y en ausencia de un *gold standard*, se determinó como referencia a la EVA realizada por un médico experto de cada dominio, y de la actividad global sistémica para estudiar la actividad de la enfermedad. También se tomó como referencia al ESSDAI. Los médicos evaluadores desconocían la evaluación de los demás colegas.

Para evaluar la reproducibilidad, un subgrupo de pacientes asistió a una segunda visita 10 días después, sin mediar cambios en el tratamiento ni en la condición clínica. Allí se realizó nuevamente el ClinESSDAI y las restantes medidas.

En relación al análisis estadístico, las variables continuas se describieron como media y desvío estándar (DE), o mediana y rango in-

tercuartílico (RIC), según distribución y tamaño muestral. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Para analizar el grado de acuerdo entre los evaluadores, se utilizó el coeficiente Kappa. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la correlación entre las EVAs y los dominios del ClinESSDAI, así como para calcular la correlación entre la EVA global y el puntaje total del ClinESSDAI. Se usó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) para analizar la correlación entre el ClinESSDAI y el ESSDAI total y también su reproducibilidad. Se estudió la consistencia interna del score con el alfa de Cronbach.

Este trabajo se realizó de acuerdo a la regulación vigente para estudios observacionales. Fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y se encuentra sujeto a las normas internacionales de investigación de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Todos los pacientes debieron dar su consentimiento informado por escrito para participar.

RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes, de los cuales 46 eran mujeres (98%). La media de edad fue de 57 años (DE±14,13). En la Tabla 1 se detallan las características clínicas y demográficas de los pacientes.

El grado de acuerdo (Kappa) fue de 0,8 entre los evaluadores del ClinESSDAI y de 0,7 entre los expertos que realizaron las EVAs.

En la Tabla 2 se observa el Rho entre la EVA y el ClinESSDAI de los dominios analizados. Los dominios cutáneo, respiratorio y sistema nervioso periférico presentaron una correlación excelente. Ningún paciente manifestó compromiso del dominio muscular ni del sistema nervioso central. El grado de correlación entre la EVA global y el puntaje total del ClinESSDAI fue de 0,7 ($p < 0,01$). El CCI entre el ESSDAI y el ClinESSDAI fue de 0,98 (IC 95%: 0,96-1).

Dieciséis pacientes concurren a una segunda visita para evaluar la reproducibilidad, observándose un CCI para el puntaje total del ClinESSDAI de 0,93 (IC 95%: 0,82-1). La consistencia interna del ClinESSDAI calculada con el alfa de Cronbach fue de 0,76.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas.

	n=47
Sexo femenino, n (%)	46 (98)
Edad, media (± DE)	57 (±14,13)
Constitucional, n (%)	2 (4,25)
Linfadenopatías y linfoma, n (%)	2 (4,25)
Glandular, n (%)	6 (12,76)
Articular, n (%)	14 (29,78)
Cutáneo, n (%)	1 (2,12)
Respiratorio, n (%)	4 (8,51)
Renal, n (%)	2 (4,25)
Muscular, n (%)	0 (0)
Sistema nervioso periférico, n (%)	0 (0)
Sistema nervioso central, n (%)	2 (4,25)
Hematológico, n (%)	6 (12,76)
Marcadores biológicos (componente monoclonal y/o hipocomplementemia y/o hipergammaglobulinemia o IgG aumentada 16-20 g/L), n (%)	23 (48,43)

Tabla 2: Rho entre EVA y ClinESSDAI.

Dominio	Rho	Valor de p
Actividad global	0,70	<0,01
Síntomas constitucionales	0,70	<0,001
Linfadenopatías	0,71	<0,01
Glandular	0,70	<0,01
Articular	0,51	<0,01
Cutáneo	1,00	<0,01
Respiratorio	1,00	<0,01
Renal	0,71	<0,01
Sistema nervioso periférico	1,00	<0,01
Hematológico	0,76	<0,01

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que el ClinESSDAI es una herramienta válida y reproducible para evaluar la actividad de la enfermedad cuando no se cuenta con marcadores biológicos en pacientes argentinos con SSp.

En diversos estudios^{9,11,12} se comprobó que, en el caso de no contar con el dominio biológico y requerir una herramienta de medición de la actividad, el ClinESSDAI demostró ser comparable con el ESSDAI.

En 2017 se creó el ClinESSDAI, en el cual se eliminó el dominio “marcadores biológicos”⁶ y se descubrió que es capaz de detectar cambios con una sensibilidad cercana a la del ESSDAI, por lo que provee una evaluación acertada de la actividad de la enfermedad independientemente de los biomarcadores de activación de linfocitos B^{6,13}.

Seror et al. demostraron que el ClinESSDAI es una herramienta válida, reproducible y sensible al cambio. Esta puntuación proporciona una evaluación independiente de los biomarcadores de células B que podría utilizarse en diversas circunstancias: a) en estudios biológicos/clínicos para evitar la colinealidad de los datos; b) en ensayos clínicos, como criterio de valoración secundario, para detectar el cambio independientemente del efecto biológico del fármaco; c)

en la práctica clínica para estudiar la actividad de la enfermedad en las visitas en las que no se han realizado pruebas inmunológicas⁷.

Existen numerosos trabajos que describen la importancia del ESSDAI como principal índice de actividad en SS; sin embargo, es escasa la información que se tiene en la actualidad acerca de la posibilidad de contar con una escala que evalúe en su gran mayoría parámetros clínicos.

Así como Secco et al. realizaron la validación y adaptación transcultural en Argentina del ESSDAI¹, este trabajo desarrolló la validación del ClinESSDAI y su primera versión en español demostrando que es una herramienta útil para emplear en los pacientes argentinos con SSp. Es de destacar que igualmente se requieren estudios futuros que utilicen el índice en otras poblaciones y analicen su sensibilidad al cambio.

CONCLUSIONES

El ClinESSDAI demostró ser una herramienta válida y reproducible en nuestra población, y equiparable al ESSDAI. Consideramos que podría ser útil en la práctica diaria para evaluar la actividad de los pacientes con SSp en centros en los cuales el acceso a los marcadores de actividad biológico es limitado.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secco A, Marino L, Herscovich N. Transcultural adaptation of the EULAR activity index for primary Sjögren's syndrome in Argentine. *Eur J Rheumatol* 2019 Dec 16;7(1):16-20.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatology* 2014;53:321-31.
3. Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:968-72.
4. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
5. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022
6. Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, Gottenberg JE, Theander E, Tzioufas A, De Vita S, Ramos-Casals M, Dörner T, Quartuccio L, Ravaud P, Mariette X; EULAR Sjögren Task Force. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis* 2016 Nov;75(11):1945-1950.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
8. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016 Feb;75(2):382-9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206008.
9. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74:859-66. 4
10. Seror R, Mariette X, Bowman S, et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjogren's syndrome by the European league against Rheumatism Sjögren's syndrome disease activity index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:551-8.
11. Brito-Zerón B, Kostov R, Solans G, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome. Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2014;75(2):348-355
12. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One* 2013 May 24;8(5):e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868.
13. Dumusc A, Ng WF, James K, Griffiths B, Price E, Pease C, et al. Comparison of ESSDAI and ClinESSDAI in potential optimisation of trial outcomes in primary Sjögren's syndrome: examination of data from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Swiss Med Wkly* 2018 Feb 7;148:w14588.

Artículo original

Criterios broncoscópicos, laboratoriales y anatomopatológicos de enfermedad de la vía aérea en pacientes diagnosticados con granulomatosis con poliangiitis

Bronchoscopic, laboratory and anatomopathological criteria for airway disease in patients diagnosed with granulomatosis with polyangiitis

Claudia Moreno Díaz¹, Marcia Jacomelli², Sergio Eduardo Demarzo³, Addy Mejia Palomino⁴, Ellen Pierre de Oliveira⁵, Gabriela Lins M. de Assuncao⁵, Andréia Padilha de Toledo⁵, Carmen Silvia Valente Barbas⁶

RESUMEN

Introducción: los pacientes con granulomatosis con poliangiitis (GPA) pueden presentar compromiso de la vía aérea superior (VAS) o inferior (VAI).

Objetivos: describimos las manifestaciones endoscópicas de las vías respiratorias, los hallazgos histológicos y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en un grupo de pacientes con GPA.

Métodos: estudio retrospectivo de historias clínicas de pacientes con GPA sometidos a broncoscopia entre 2012 y 2019. Se analizaron hallazgos de la vía aérea, biopsias y ANCA.

Resultados: se incluyeron 40 pacientes, con una edad media de 46,92±17,61 años, predominantemente del sexo femenino (67,5%). Se observó afectación de la vía aérea en el 90% (n=36). El C-ANCA fue reactivo en el 63,9%, P-ANCA en el 25%, ANCA doblemente reactivo en el 8,33% y no reactivo en el 20%. Los hallazgos comunes en la vía aérea superior (VS) fueron sinusitis crónica (41,7%), destrucción del tabique nasal (16,7%); y en la vía aérea inferior (AI): estenosis traqueobronquial (38,9%), traqueobronquitis (25%). Los hallazgos más frecuentes de las biopsias broncoscópicas fueron proceso inflamatorio polimorfonuclear (61,9%) y necrosis geográfica (47,6%).

Conclusión: la vía aérea está comprometida hasta en un 90% de los pacientes con GPA. ANCA no reactivos no descartan esta posibilidad. La sinusitis crónica y los procesos fibroestenóticos traqueobronquiales fueron los hallazgos endoscópicos más comunes. La vasculitis en biopsias se encontró en una minoría de casos.

ABSTRACT

Introduction: patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA) may present upper airway (UA) and lower airway (LA) involvement.

Objectives: we describe the endoscopic manifestations of the airways, histological findings from biopsied tissue and antineutrophilic cytoplasm antibody (ANCA) in a group of patients with GPA.

¹ Fellowship of the Respiratory Endoscopy Service, Pneumology Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, HCFMUSP, São Paulo (SP) Brazil

² Doctor of Science, FMUSP, Physician-Supervisor, Respiratory Endoscopy Service, Pneumology Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, HCFMUSP, São Paulo (SP) Brazil

³ Doctor in Pneumology, FMUSP, Assistant Physician, Respiratory Endoscopy Service, Division of Pneumology, Heart Institute, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, HCFMUSP, São Paulo (SP) Brazil

⁴ Assistant Physician, Respiratory Endoscopy Service, Pneumology Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, HCFMUSP, São Paulo (SP) Brazil

⁵ Medical Assistant, Respiratory Endoscopy Service, Division of Pneumology, Heart Institute, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, HCFMUSP, São Paulo (SP) Brazil

⁶ Free teaching by FMUSP, Medical Assistant, Respiratory Endoscopy Service, Division of Pneumology, Heart Institute, Hospital das Clínicas, School of Medicine, University of São Paulo, HCFMUSP, São Paulo (SP) Brazil

Palabras clave: granulomatosis con poliangiitis; broncoscopia; estenosis; vasculitis; vía aérea, ANCA.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (86-93)

Contacto de la autora: Claudia Moreno Diaz
E-mail: dra.cmored@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 27/08/23
Fecha de trabajo aceptado: 23/09/23

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

Key words: granulomatosis with polyangiitis; bronchoscopy; stenosis; vasculitis; airway; ANCA.

Methods: retrospective study of medical records of patients with GPA undergoing bronchoscopy between 2012 and 2019. Airway findings, results of biopsies performed and ANCA results were analyzed.

Results: 40 patients were included, with a mean age of 46.92 ± 17.61 years and predominantly female (67.5%). Airway involvement was observed in 90% ($n=36$). The C-ANCA was reactive in 63.9%, P-ANCA in 25%, doubly reactive ANCA in 8.33% and non-reactive in 20%. The findings in upper airway (UA) were: chronic sinusitis (41.7%), destruction of the nasal septum (16.7%); and in lower airway (LA) were: tracheobronchial stenosis (38.9%) and tracheobronchitis (25%). The pathological findings most common of bronchoscopic biopsies were: polymorphonuclear inflammatory process (61.9%) and geographic necrosis (47.6%).

Conclusion: the airway is involved in up to 90% of patients with GPA. Non-reactive ANCA does not rule out this possibility. Chronic sinusitis and tracheobronchial fibrostenotic processes were the most common endoscopic findings. Vasculitis in biopsies was found in a minority of cases.

INTRODUCTION

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is considered an antigenic necrotizing granulomatous inflammation affecting mainly small and medium caliber vessels (capillaries, venules, arterioles, arteries, and veins), highly associated with cytoplasmic antineutrophilic antibody (ANCA), involving the upper (UA) and lower (LA) respiratory tract as well as other organs¹. In Europe, the prevalence of GPA is 2.3-146 cases per 1 million persons^{2,3}, and it can occur in any racial group, but predominantly in Caucasians. Both sexes are involved, however, women have greater involvement of the respiratory tract. The mean age at diagnosis is 40 years³.

Most patients have the classic triad of upper respiratory tract, pulmonary and renal involvement⁴. Clinically, in the UA and LA, the disease manifests with nasal crusting and congestion, epistaxis, snoring, cough, hemoptysis, dyspnea, stridor, and wheezing. However, otorhinolaryngologic symptoms may present as the first manifestation of GPA, involving 70 to 100% of cases. Although saddle nose is suggestive of GPA this finding is only found in 3.5 to 7% of cases⁴. In the lung, inflammation and necrosis involve the arteries, veins, capillaries, bronchi/bronchioles, interstitium and pleura. Some manifestations of LA may be reported as the onset of the disease or as an isolated finding without involvement of other systems⁵.

Over the years, it is known that findings of

UA were associated with chronic colonization of *Staphylococcus aureus*, showing that nasal carriage of the bacterial agent is approximately three times higher in patients with GPA compared to healthy individuals, due to dysregulation of the immune system by the disease itself and by frequent nasal lesions^{6,7}. *Staphylococcus aureus* may have some role in the induction of disease activity^{7,8}. Also, a cascade of pathogenic events has been described that begins with the release of neutrophil DNA and ends with the formation of tissue digestive monocytes/macrophages. Manifestations in head and neck include septal perforations, saddle nose deformities, bony erosions of the orbital and sinus walls, middle ear damage and epiglottitis, and connective tissue destruction that are in association with neutrophil extracellular traps (NETs) that function as an inducer of danger associated molecular patterns in monocytes specifically S100A9¹⁰.

The presence of C-ANCA may have a sensitivity of 90 to 95% and specificity of 90% during disease activity. P-ANCA may also be present in up to 20% of cases¹¹. Relapses are frequently preceded by increased ANCA, and few patients have non-reactive ANCA during flares, so this test cannot be used in isolation for therapeutic decisions^{11,12}.

The most important factor in the diagnosis is obtained by pathological findings showing vasculitis, geographic necrosis, microabscesses, granulomatous inflammation, hemorrhage, or mixed inflammatory process, involving small

arteries and veins of several organs¹². One study showed that vasculitis and necrotizing granulomatous inflammation were detected in 89% of lung biopsies; granulomas and necrosis in 90%; and these three characteristics together in 91% of the samples¹³.

The aim of the present study is to describe the manifestations of GPA in the airway mucosa, the ANCA profile, and the pathologic findings in a group of patients with a diagnosis of GPA undergoing bronchoscopy.

METHODS

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Heart Institute- Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo (processing number 4.328.169).

This was a retrospective, single-center study, in which we evaluated the medical records of patients with a diagnosis of GPA (according to the American College of Rheumatology criteria)¹⁴ evaluated at the outpatient pulmonary vasculitis clinic of the Pulmonology Department of the institution. All patients underwent bronchoscopy for airway assessment and collection of material according to the clinical indication (transbronchial/endobronchial biopsy or bronchoalveolar lavage, BAL) in the period 2012 to 2019 (Figure 1).

Patients who despite being diagnosed with GPA did not undergo bronchoscopy within the specified period, patients with infections at the time of examination, with another type of vasculitis or external cases that had no previous assessment of pulmonary vasculitis service were excluded.

All patients involved in the study underwent flexible bronchoscopy with intravenous sedation with midazolam, fentanyl citrate and propofol, in addition to topical anesthesia of the airway with lidocaine 1%. All patients received supplemental oxygen by nasal catheter and multiparametric monitoring during the examination. The investigation of the endoscopic findings was performed by analyzing the descriptive reports of the examinations and the analysis of the endoscopic images available in the computerized system of the Institution.

In this study, we analyzed the frequency of endoscopic manifestations of GPA, characterized by the presence of granuloma, ulceration, stenosis/

synechiae, nodules or masses, polyps, granulosa bronchitis, edema and enanthema, based on the criteria described by Polychronopoulos et al.¹⁵.

We analyzed the frequency of histopathological findings based on the criteria published by Echeagaray et al., such as: presence of vasculitis, ulcers, necrosis, microabscesses, granulomatous infiltrates, granulomas, multinucleated giant cells¹⁶. To facilitate the understanding and analysis of the pathological findings, we chose to group them according to the common characteristics of the descriptions in the reports of the biopsy materials, presented in Table 1¹⁷. In addition, we described reactive or non-reactive C-ANCA and P-ANCA, either as the most commonly found pathogens in the BAL.

The statistical analysis was described and performed using SPSS version 25.0 software. We performed the calculation of simple and relative frequencies of serological, pathological and endoscopic findings.

RESULTS

Forty patients with a diagnosis of GPA were evaluated, 67.5% were female (n=27) and 32.5% male (n=13). The mean age was 46.92±17.61 years (Figure 1).

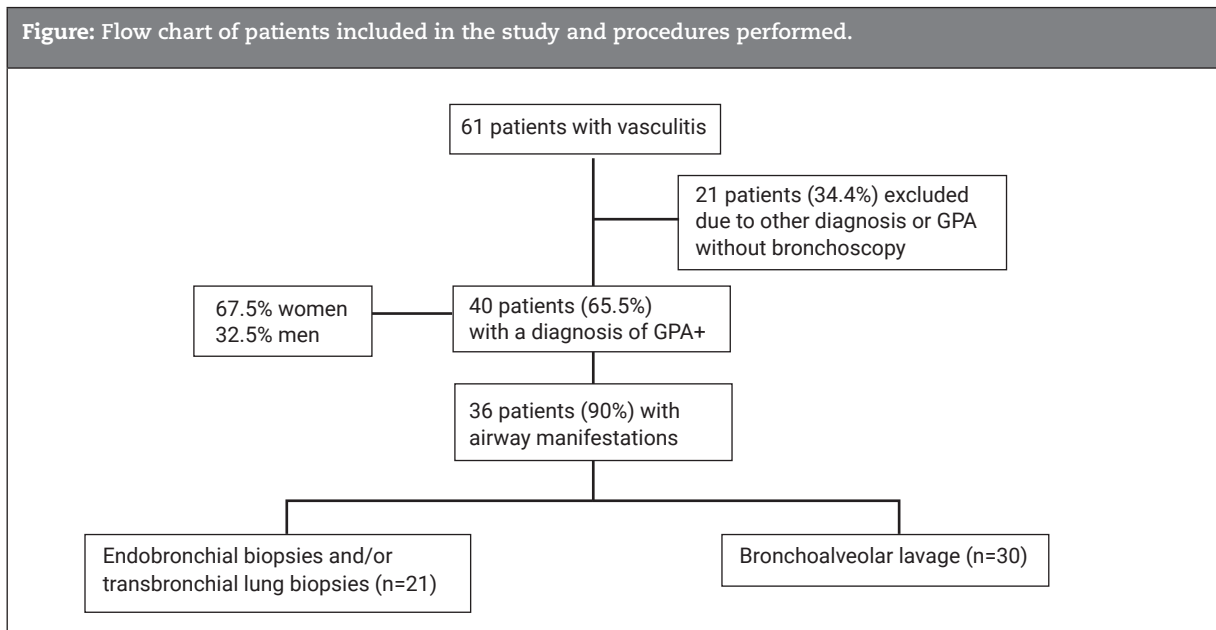
Of the 40 patients included in the study, 36 (90%) had airway compromise, being more frequent in the LA (86%). The endoscopic findings observed are described in Table 2. The most frequent findings in the UA were: chronic sinusitis (41.7%) and scarring/stenosis (38.9%), respectively. In the LA group bronchi were the most affected, followed by subglottic stenosis and tracheal stenosis. There were patients with more than one involvement of UA, LA or both.

If the 36 patients with airway involvement, 63.9% (n=23) had reactive C-ANCA, while 25% (n=9) had reactive P-ANCA, and 8.33% (n=3) had doubly reactive ANCA. In 20% of patients (n=8) ANCA was non-reactive. In the latter group, 87.5% of patients (n=7) presented some degree of airway compromise.

More than half of the patients (61.9%) submitted to biopsies presented mixed inflammatory process with microabscesses. Other findings were geographic necrosis (47,6%), granulomatous inflammatory process (42,9%) and nonspecific alterations (42,9%). Vasculitis with involvement of arteries, veins and capillaries was observed in only 9.52% of cases.

BAL was obtained in 30 patients, and of these, 33.3% had neutrophil counts higher than 5%. *Staphylococcus aureus* was present in 23.34%,

followed by *Pseudomonas aeruginosa* in 13.3%. Other agents found were *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium fortuitum* and *Serratia marcescens*.



*ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody.
+GPA: granulomatosis with polyangiitis.

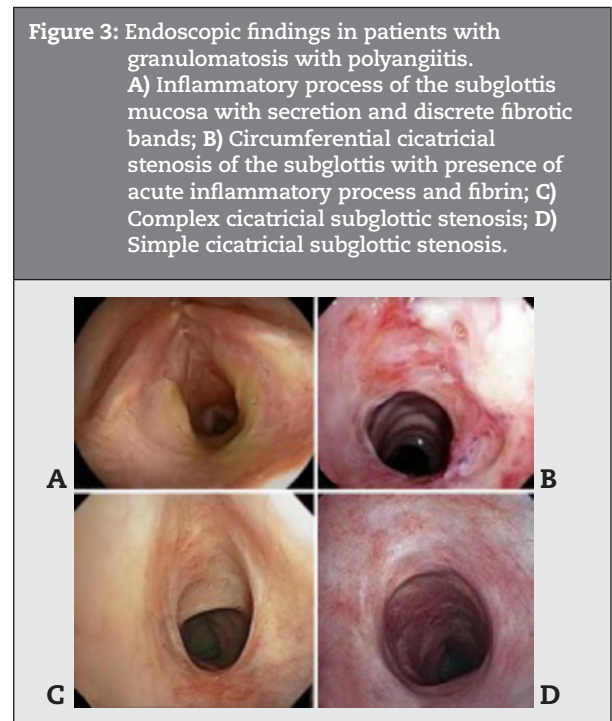
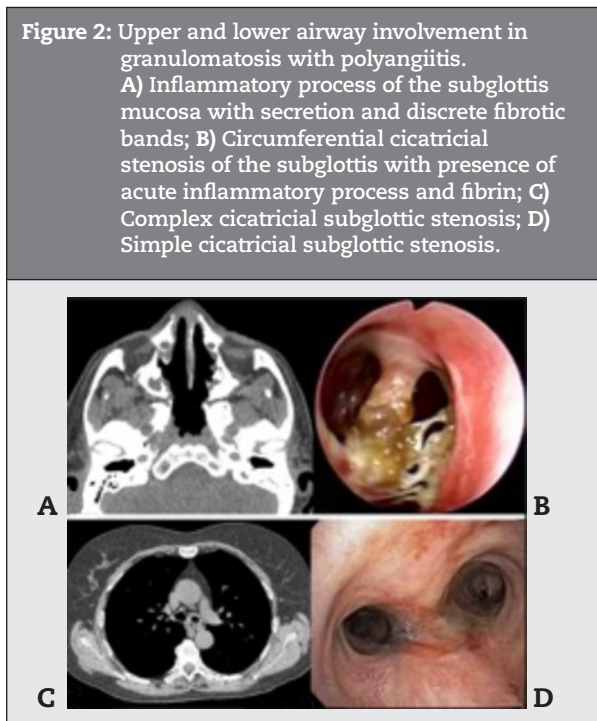
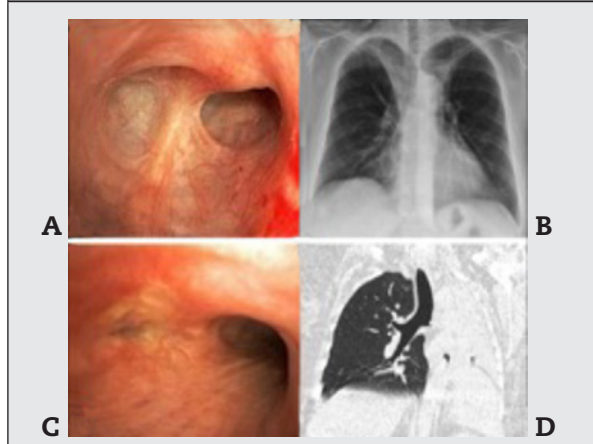


Figure 4: Bronchial stenosis in granulomatosis with polyangiitis. A) Endoscopic view of cicatricial stenosis in the right upper lobe; B) Frontal chest radiograph showing partial atelectasis of the right upper lobe; C) Total stenosis of the left main bronchus with mucosal inflammation; D) Computed tomography view of bronchial stenosis and total atelectasis of the left lung.



Grouped criteria	Characteristics
Mixed inflammatory process with microabscesses	Prolonged superficial inflammation with clustering of neutrophils, eosinophils* and histiocytes, in the bronchiolar, tracheal or sinus mucosa, distant from the site of mucosal ulceration and with granulation tissue. Large lung abscesses resemble pyogenic infection
Geographic necrosis	Pathognomonic of GPA. It represents the initial phase in the development of granuloma with organized palisading. Areas of granular basophilic material with wavy borders, palisaded histiocytes, multinucleated giant cells and mixed inflammatory cell infiltrate and extensive and progressive collagen necrosis
Granulomatous inflammation+	Microabscesses in a variety of subtle forms. When the microabscesses is surrounded by palisaded histiocytes it is referred to as palisaded granuloma (pathognomonic of GPA), whether or not it involves blood vessels
Vasculitis	Inflammatory process in small arteries, veins and capillaries, destruction of the elastic lamina, mural fibrosis and luminal obliteration. It may present fibrinoid necrosis with histiocytes, lymphocytic inflammation or neutrophils in and around the vessel wall. Capillaritis may be associated with alveolar hemorrhage
Others	Bronchiolitis obliterans: granulomatous inflammation involving the airway with necrosis and frequent obstruction, associated or not with organizing pneumonia. Alveolar hemorrhage: in acute disease. It is more common than diffuse alveolar damage

*Small numbers of eosinophils are almost always seen in GPA, but need not be present for diagnosis; multinucleated histiocytes may be present, however, they also occur in other inflammatory processes including infections and sarcoidosis. +They can occupy large regions of parenchyma, including bronchi and alveoli.

Table 2: Frequency of bronchoscopic findings in 36 patients with granulomatosis with polyangiitis.

Upper airway		n	%
Chronic sinusitis		15	41.7
Destruction of the nasal septum		6	16.7
Nasal stenosis		1	2.8
Lower airway			
Scarring / stenosis		14	38.9
	Bronchi *	16	44.9
	Subglottis	10	27.8
	Trachea	5	13.9
Tracheobronchitis		9	25.0
Ulceration		4	11.1
Granulosa bronchitis		3	8.3
Granuloma		1	2.7

* More than one bronchial segment per patient.

DISCUSSION

Granulomatosis with polyangiitis, previously known as Wegener’s disease, is a necrotizing inflammatory vasculitis of small vessels characterized by a classic triad involving the respiratory tract, lungs and kidney, and may manifest in other organs such as skin, gastrointestinal, auditory or central nervous system¹⁸.

The literature refers that women and young people (<30 years) present a higher risk of airway involvement¹⁸. In our study, more than half of the patients were female (67.5%), with a mean age of 46.92±17.61 years; however, most patients were older than 30 years.

Bronchoscopy continues to be the main diagnostic tool in the evaluation of the severity, location and endoluminal nature of airway lesions in LA (inflammatory or sequelae activity), as well as for the collection of materials (BAL and biopsies). Endoscopic findings include: necrosis of the nasal mucosa, perforation of the nasal septum, masses, edema and ulcers in the tracheobronchial mucosa, as well as tracheobronchomalacia and tracheoesophageal fistula. These manifestations in patients with GPA may be present in 70 to 100% of cases and may be the only manifestation of the disease¹⁸. Our study showed that 90% of the patients presented some degree of airway compromise, mainly the LA in more than 80%.

Subglottic stenosis is a common cause of stridor in patients with suspected GPA, occurring in up to 50% of them, regardless of disease activity. It is usually recurrent and often

refractory to endoscopic dilation therapy^{19,20}. Of the 40 patients included in the study, 28% had subglottic stenosis and 44% had bronchial stenosis. Thus, it is very important that a detailed description of the airway lesions be included in the examination reports in order to be able to monitor them, indicate biopsy collection or treat initial stenosis in a minimally invasive manner with serial endoscopic dilatations, whenever necessary. It is important to emphasize that due to the recurrence of lesions and the possibility of involvement of more than one anatomical site, we prefer to treat with serial endoscopic dilatation. Corticoid injection in the bronchial mucosa can be performed with the objective of delaying the evolution of the cicatricial inflammatory process after dilatation²¹.

The diagnosis of GPA is based on the combination of reactive ANCA serologic manifestations, in particular the cytoplasmic pattern of ANCA (C-ANCA - highly specific), although not essential, associated with histologic evidence described with vasculitis and necrotizing glomerulonephritis or granulomatous inflammation of a relevant organ²².

The most routinely used methods for ANCA testing include: a) indirect immunofluorescence, to detect C-ANCA (cytoplasmic), P-ANCA (perinuclear) and sometimes P-ANCA (for an atypical pattern) and b) ELISA to detect PR3 and/or MPO ANCA²¹. According to Shirmer et al.²³, there are differences in the presentation and course of the disease depending on the ANCA phenotype (MPO- ANCA or PR3-ANCA). The main difference

found was the high prevalence of disease limited to the airways not threatening other organs or mild systemic disease in reactive MPO-ANCA. In addition, most of the patients in this author's study were female and had less need for immunosuppression. In our study, it was demonstrated that there was an important percentage of airway involvement and reactive C-ANCA, however, ANCA phenotypes were not analyzed.

On the other hand, histopathological analysis is essential for the diagnosis of GPA. In contrast to open lung biopsy, the result of bronchoscopic biopsy of the tracheobronchial mucosa can provide a diagnosis in only a minority of cases (20% to 25%), as already demonstrated by Devaney et al.²⁴. Histopathological findings for the diagnosis of GPA are described as: vasculitis, ulcers, necrosis, microabscesses, granulomatous infiltrates, granulomas, presence of giant cells and fibrotic degeneration.

Tissue necrosis is often the most evident morphologic feature presenting with microabscesses (collection of neutrophils mixed with histiocytes), geographic necrosis or granulomatous inflammation. The first finding takes the form of a neutrophilic microabscess. This microabscess constitutes the initial phase in the development of the pathognomonic granuloma of palisading in organization²⁵, as large abscesses in the lung can resemble a pyogenic infection. Vasculitis may present with epithelioid histiocytes, multinucleated giant cells, or both. The presence of lymphocytes in venules may be the cause of hemorrhage and giant cells ingest fragments of elastic fibers from the vessel wall²⁶. In our study, 21 biopsies were analyzed, and the histopathological findings were arranged in 5 groups. Of these findings, the most frequent were: mixed inflammatory process with microabscesses (61.9%), and several tissue samples showed clustering of neutrophils and histiocytes, in addition to geographic necrosis (in 47.61%). Several samples showed extensive and progressive collagen necrosis, however, no sample was described with histiocytes in palisade. In a small number of patients, we had the presence of vasculitis in biopsied tissues.

There are some limitations regarding this study due to the retrospective nature of the study include: difficulty in analyzing examination results, contributing to the exclusion of some patients, failures in medical records and small

number of patients arranged in the groups for analysis making statistical correlations difficult.

Furthermore, focusing in greater detail, it was a transversal retrospective study and we did not follow up on all the patients, which limits the understanding of the progression of airway findings. Second, the patients were subject to some treatment variability over time, which limits the understanding of disease progression and eventual outcomes. Finally, ANCA phenotypes weren't used in our study, which could impact the management of the patients, therefore this omission is clinically relevant, and it might affect the interpretation of the results, as well as the lack of data on follow-up of this patient after the treatment for understanding disease progression.

CONCLUSION

Airway involvement is common in patients with GPA. Chronic sinusitis, subglottic stenosis and tracheal stenosis were the most frequent findings in our study. This study demonstrated that there was a large percentage of airway involvement associated with reactive C-ANCA, however, we observed non-reactive ANCA in up to 20% of cases. The most frequent histologic findings were polymorphonuclear inflammatory process and geographic necrosis, however, no sample described histiocytes in palisade. The least frequent finding was vasculitis. We suggest studies in the future with the association of these outcomes, ANCA phenotypes, and bronchoscopy of follow-up for understanding the airway compromise in GPA.

BIBLIOGRAPHY

1. Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UBS, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 1):522-6.
2. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne D, Kullman J, Lyons P, Merkel P, Savage C, Specks U, Kain R. ANCA-associated vasculitis. *Nature review*. 2020.
3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29(2):151-9.
4. Shiva-Prasad BN, Balasubramanian R. Chronic otitis media and facial paralysis as a presenting feature of Wegener's granulomatosis. *Singapore Med J* 2009;50(4):54-60.
5. Guillevin L, Mahr A. Wegener's granulomatosis. *Orphanet Encyclopedia* 2004.

6. Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Tervaert JWC. Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res* 2002;4(2):77-9.
7. Stegeman CA, Cohen TJW, Sluiter WJ, Manson WL, De Jong PE, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120(1):12-7.
8. Pérez J, Salazar RE, Giraldo LF, Jiménez V, Pinto MV, Varela YP, et al. Colombia: abscesos como complicación infrecuente de la granulomatosis de Wegener: descripción de tres casos. *Rev Colomb Reumatol*. 2012;19(3):172-82.
9. Akiyama M, Zeisbrich M, Ibrahim N, Ohtsuki S, Berry G, Hwang P, Goronzy J, Weyand C. Neutrophil extracellular traps induce tissue-invasive monocytes in granulomatosis with polyangiitis. *Frontiers in Immunology* 2019.
10. Silva de Souza A, Timmeren M, Sanders J, Stegeman C, et al. M2 macrophage is the predominant phenotype in airways inflammatory lesions in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Research & Therapy* 2017;19(1):100.
11. Sarău CA, Lighezan DF, Doros IC, Ștefănescu EH, Iovănescu G, Balica NC, et al. The involvement of upper airway in Wegener's granulomatosis. About four cases. *Rom J Morphol Embryol* 2015;56(2):613-8.
12. Rodrigues AJ, Jacomelli M, Baldow RX, Barbas CV, Figueiredo VR. Comprometimento da árvore respiratória na granulomatose de Wegener. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):231-5.
13. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *American Journal of Surgical Pathology* 1991;15(15):315-33.
14. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1101-7.
15. Polychronopoulos VS, Prakash UBS, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(4):755-75.
16. Echeagaray H, Tona G, Rivera-Rosales RM, Ruiz N, Castorena-Maldonado A, Flores-Suárez LF. Airway biopsy results from patients with suspected granulomatosis with polyangiitis (2005-2015): clinicopathological correlation and proposal of an algorithm to improve diagnosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128(8):708-14.
17. Sahasrabudhe N, Gosney JR, Hasleton P. The normal lung: histology, embryology, development, aging and function. *Spencer's Pathol Lung*, Sixth Ed 2012;1:1-40.
18. Carnevale C, Arancibia-Tagle D, Sarria-Echegaray P, Til-Pérez G, Tomás-Barberán M. Head and neck manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a retrospective analysis of 19 patients and review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2019;23(2):165-71.
19. Martínez-Morillo M, Grados D, Naranjo-Hans D, Mateo L, Holgado S, Olivé A. Granulomatosis con poliangiitis (Wegener). Descripción de 15 casos. *Reumatol Clin* 2012;8(1):15-9.
20. Del Pero MM, Jayne D, Chaudhry A, Sivasothy P, Jani P. Long-term outcome of airway stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener Granulomatosis): an observational study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(11):1038-44.
21. Nouraei SAR, Obholzer R, Ind PW, Salama AD, Pusey CD, Porter F, et al. Results of endoscopic surgery and intralesional steroid therapy for airway compromise due to tracheobronchial Wegener's granulomatosis. *Thorax* 2008;63(1):49-52.
22. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;3(3):122-33.
23. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is a clinically distinct subset of ANCA-associated vasculitis. A retrospective analysis of 315 patients from a German vasculitis referral cent. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(12):2953-63.
24. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990 Jun;14(6):555-64.
25. Fienberg R. The protracted superficial (Wegener's) granulomatosis. 1981;12(5):458-67.
26. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: A study based on 35 open lung biopsies. *Hum Pathol* 1988;19(9):1065-71.

Casos clínicos

Vasculitis crioglobulinémica de rápida evolución

Rapidly evolving cryoglobulinemic vasculitis

Edwin Andrés Rodríguez Arias¹, María Sol Sigismondo¹, Lorea de Arza Pochylak¹, Pablo Díaz Aguiar¹, Grace Beatriz Loayza Reynolds²

¹ División de Clínica Médica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² División de Inmunología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, El Palomar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: vasculitis; crioglobulinemia.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (94-98)

Contacto del autor: Edwin Andrés Rodríguez Arias
E-mail: edwin2721rodriguez@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 17/04/23
Fecha de trabajo aceptado: 02/09/23

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

Key words: vasculitis; cryoglobulinemia.

RESUMEN

Las vasculitis se manifiestan por la inflamación de los vasos sanguíneos, afectando desde los capilares hasta los vasos de mayor tamaño. El compromiso dermatológico por vasculitis comprende desde casos leves, que generan compromiso superficial, hasta úlceras y necrosis de diferentes tejidos. La crioglobulinemia se caracteriza por la presencia de crioglobulinas séricas, que precipitan a temperaturas menores a 37 °C. Se pueden asociar a enfermedades infecciosas (destacándose la infección por virus de hepatitis C, VHC), inmunomediadas y linfoproliferativas. La vasculitis en contexto de crioglobulinemia se produce por depósitos de inmunocomplejos en capilares, arteriolas, y arterias de pequeño y mediano calibre. El tratamiento consiste en tratar la causa subyacente y modular la respuesta inflamatoria.

Se presenta el caso clínico de un varón de 50 años, con historia de hepatitis B crónica, que manifestó isquemia aguda y crítica de ambas extremidades, documentándose vasculitis crioglobulinémica con mala evolución.

ABSTRACT

Vasculitis is manifested by inflammation of the blood vessels, affecting from the capillaries to the largest vessels. Dermatological compromise due to vasculitis ranges from mild cases that generate superficial involvement to ulcers and necrosis of different tissues. Cryoglobulinemia is characterized by the presence of serum cryoglobulins, which precipitate at temperatures below 37 degrees Celsius. It is associated with infectious, immune-mediated, and lymphoproliferative diseases, especially infection by the hepatitis C virus. Vasculitis in the context of cryoglobulins is produced by immune complex deposits in capillaries, arterioles, and small and medium-sized arteries. Treatment is based on treating the underlying cause and modulating the inflammatory response.

We present the case of a 50-year-old man, with a history of chronic hepatitis B, who presented acute and critical ischemia of both extremities, documenting cryoglobulinemic vasculitis with poor evolution.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un amplio grupo de enfermedades inflamatorias que comprometen las paredes vasculares, y provocan inflamación, lesión o destrucción de su pared, lo que conlleva a una alteración en su calibre y consecuencias en el flujo sanguíneo, así como en los tejidos adyacentes. Su etiología es variada y comprende desde fenómenos autoinmunitarios hasta hipersensibilidad a medicamentos. El compromiso vascular puede afectar desde capilares hasta vasos medianos y grandes, ocasionando lesiones superficiales o bien úlceras con necrosis¹.

La vasculitis crioglobulinémica se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas séricas que precipitan a temperaturas menores a 37 °C y afectan a vasos de pequeño calibre, si bien puede observarse lesión en los de tamaño mediano. Se puede asociar a múltiples enfermedades, entre las que se destacan las infecciosas, en especial las secundarias al virus de la hepatitis C (VHC), así como también a enfermedades autoinmunes y trastornos oncohematológicos^{1,2}.

La afección de los pequeños capilares glomerulares renales con la consecuente glomerulonefritis y las vasculitis en otros territorios en contexto de crioglobulinemia se producen por el depósito de inmunocomplejos que involucran a las mismas. El tratamiento se basa en corregir los factores desencadenantes¹.

Se presenta el caso de un varón de 50 años, con historia de hepatitis B crónica, que se internó por un debut de isquemia aguda y crítica de ambas extremidades, documentándose vasculitis crioglobulinémica con un desenlace catastrófico.

Caso clínico

Paciente masculino, de 50 años, con antecedentes de hepatitis B diagnosticada hace 30 años, sin seguimiento ni tratamiento, extabacuísta (10 paquetes año) con dos dosis de vacunación para SARS-CoV-2 (la última había sido 4 meses previos al ingreso).

Consultó por cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en una lesión ulcerada en la región maleolar externa del pie derecho, asociada a edema, dolor y cianosis, agregando en los 15 días previos a la consulta, cianosis de los dedos del pie contralateral y en los dedos de ambas manos.

Ingresó hemodinámicamente estable. Laboratorio con leucocitosis: 23,4 x 10³

(vr 4,300-10,300/mcL), trombocitosis: 533 x 10³ (vr 140,000-400,000/mcL), hiperglucemia: 151 mg/dl (vr 0,74-109 mg/dl), lesión renal aguda con creatinina sérica de 1,5 mg/dl (0,7-1,2 mg/dl), hiponatremia: 132 mEq/l (vr 136-145 meq/l), hiperfosfatemia: 5 mg/dl (vr 2,5-4,5 mg/dl), hipertransaminasemia a expensas de TGO: 58 UI/l (vr 0-40 UI/l), creatina fosfoquinasa aumentada: 1793 (vr 0-190 UI/l), proteína C reactiva aumentada: 34,8 (vr 0-0,5 mg/dl), actividad del 50% (vr 70-120%), RIN: 1,6 (vr 0,9-1,3), anticuerpo de superficie hepatitis B (AcAgsHb) mayor a 1000 mUi/ml, con anticuerpo anti-core total de 5,93 (siendo reactivo mayor a 1 S/CO). Proteinograma electroforético con hipergammaglobulinemia policlonal. No se realizó perfil lipídico.

La ecografía de partes blandas no mostró signos indirectos de trombosis venosa profunda ni de colecciones, así como en la radiografía simple de ambos miembros inferiores no hubo signos de osteomielitis. Se inició antibioticoterapia empírica, con previa toma de hemocultivos, interpretándose el cuadro en primer término como sepsis asociada a infección de piel y partes blandas. Se internó para estudio y seguimiento. Por mala evolución clínica y la rápida progresión de la necrosis, se realizó amputación infrapatelar derecha de urgencia, la cual evolucionó con progresión de la isquemia y requirió ampliación de la amputación a suprapatelar. Concomitantemente, por signos de isquemia aguda en la pierna izquierda, se realizó arteriografía de dicho miembro inferior que mostró oclusión de la arteria tibial anterior en su tercio distal, sin buen lecho distal, tibial posterior ocluida a nivel plantar, sin buen lecho distal. Se realizó intento de angioplastia con balón a la arteria plantar la cual fue fallida, por lo que requirió amputación infrapatelar de la pierna izquierda.

Con un ecocardiograma de ingreso normal presentó, de forma súbita e inmotivada, ángor por lo que se repitió el ecocardiograma y se corroboró deterioro moderado en fracción de eyección del ventrículo izquierdo (46%), además de varios territorios afectados en motilidad (hipoquinesia inferoseptal basal, medial y apical). Por dicho resultado, se sospechó evento coronario agudo asociado y se decidió realizar cateterismo coronario con diagnóstico de urgencia que no mostró lesiones angiográficamente significativas, interpretándose el cuadro como enfermedad de pequeños vasos por vasculitis.

Los cultivos fueron negativos, sin embargo, recibió tratamiento empírico con piperacilina, tazobactam y vancomicina por 7 días. En cuanto al antecedente lejano de hepatitis B no tratada, en las serologías de la internación se constató: antígeno de superficie negativo, anticuerpo contra el antígeno de superficie positivo (con título mayor a 1000) y anticuerpo anti-core positivo, concluyendo que cursó hepatitis B y que no se encontraba activa.

Se sospechó enfermedad autoinmune asociada dado que en la inmunoserología se evidenció ANA 1/1280 con patrón nuclear granular, asociado a C3:95 (vr: 70-165 mg/dL), C4:3 bajo (vr: 14-37 mg/dL), anti-Ro, anti-La y crioglobulinas positivas, fibrinógeno aumentado, VSG: 109 (vr: 0-15 mm/h), ANCA C y ANCA P negativos, antibeta 2- glicoproteína I, anticardiolipinas IgG e IgM, y anticoagulante lúpico negativos, factor reumatoideo: 89,5 (vr: 0-20 IU/mL). No se realizaron MPO/PR3 por ELISA por falta de disponibilidad.

Se plantearon diagnósticos diferenciales como lupus eritematoso sistémico (LES) y/o síndrome de Sjögren (SSjög). Si bien no cumplió criterios de clasificación del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2019* para LES (solo tres), quedó pendiente realizar un análisis más exhaustivo para confirmar/descartar estos diagnósticos

asociados durante el seguimiento ambulatorio del paciente.

Se realizó biopsia de piel que mostró necrosis epidérmica parcial, con resto de epitelio con hiperqueratosis. En dermis, vasos de pequeño calibre con arquitectura alterada por un infiltrado inflamatorio mixto que rodeaba los vasos y penetraba el endotelio, además de degeneración fibrinoide de la pared y crioprecipitados intramurales (PAS +), sin evidencia de hallazgos que se vincularan con lupus eritematoso cutáneo ni síndrome antifosfolípido.

Con dichos resultados, se interpretó el cuadro como vasculitis crioglobulinémica de rápida evolución, motivo por el cual se decidió iniciar pulsos de metilprednisolona a dosis de 500 mg diarios durante 3 días consecutivos, seguido de pulsos de ciclofosfamida de 1 g mensual por 6 meses.

En cuanto a la evolución de las manos del paciente, fue favorable con el tratamiento recibido. Presentó mejoría sintomática y se dio egreso hospitalario con seguimiento por Inmunología. Evidenció con regular evolución en ambos muñones, requiriendo limpiezas y curaciones por Cirugía Plástica. Continuó su tratamiento de mantenimiento con corticoides sistémicos vía oral y descenso de dosis, y pulsos de rituximab de 2 g cada 6 meses con regular adherencia, sin presentar nuevos eventos isquémicos.

Figura 1: Pierna derecha, tercer día de internación. Se observa cianosis del tercio distal de la pierna derecha y el pie con necrosis del tercer dedo.



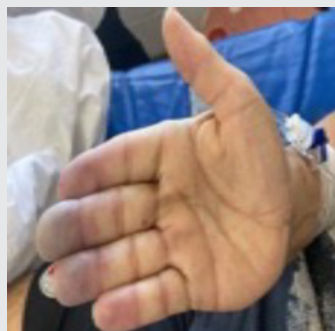
Figura 2: Ambas piernas, tercer día de internación. Se observa cianosis del tercio distal de la pierna derecha y todo el pie, además, cianosis de la región plantar y todos los dedos del pie izquierdo.



Figura 3: Mano izquierda, tercer día de internación. Se observa cianosis de las falanges distales del segundo y tercer dedo.



Figura 4: Mano derecha, tercer día de internación. Se observa cianosis de las falanges distales del segundo, tercer y cuarto dedos.



DISCUSIÓN

Las crioglobulinemias se clasifican en tipo I (consiste en el aislamiento de inmunoglobulina monoclonal), y tipo II y III (se consideran como mixtas ya que incluyen varios tipos de inmunoglobulinas como G [IgG] y M [IgM]). El hallazgo serológico de crioglobulinas se asocia a enfermedades infecciosas, inmunomediadas y linfoproliferativas, destacándose la infección por el VHC como el agente etiológico más comúnmente relacionado³.

La vasculitis en contexto de crioglobulinas se produce por el depósito de inmunocomplejos mixtos en capilares, arteriolas, y arterias pequeñas y medianas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: púrpura, artralgias, úlceras cutáneas, compromiso renal y neurológico pudiendo, en estadios avanzados, generar compromiso orgánico múltiple. El tratamiento tiene como principio general tratar la causa subyacente, además de modular la respuesta inflamatoria³.

La asociación de enfermedades autoinmunes y crioglobulinemia mixta es un aspecto para destacar, puesto que la incidencia de crioglobulinemia positiva es del 37% en SSjő, del 45% en LES y del 17% en artritis reumatoidea (AR)^{4,5}. Se ha descrito, además, que los pacientes con LES y crioglobulinemia pueden asociarse a la presencia de VHC en el 21% de los casos. Por el contrario, el VHC se encuentra positivo solo en el 5% de los pacientes con LES sin crioglobulinemia⁴.

Las crioglobulinas ligadas a la presencia de enfermedades autoinmunes son generalmente mixtas y de tipo II (monoclonal/policlonal). Esta

asociación se relaciona con vasculitis leucocitoclástica cutánea, hipocomplementemia, púrpura y consecuente aumento en la morbilidad.

Lo que se observa clásicamente es la triada de vasculitis leucocitoclástica cutánea, hipocomplementemia e infección por hepatitis C⁶. Sin embargo, de forma menos frecuente (5%), la crioglobulinemia se puede encontrar en pacientes con infección por hepatitis B activa que se caracteriza por presentar antígeno de superficie positivo (Ags+), anticuerpo contra el antígeno de superficie negativo (Ac anti Ags-) y anti-core positivo (+)⁷.

Si bien el caso clínico que presentamos no parece haber cumplido criterios de clasificación o que se acerquen al diagnóstico para SSjő y/o LES porque no se realizaron estudios específicos a tal fin (solo se solicitaron laboratorios inmunológicos que no completaron el espectro necesario para el diagnóstico de LES ni de SSjő), entendemos que el componente inmunológico juega un rol importante y que es crucial su investigación durante el seguimiento en ambulatorio.

Por otro lado, el paciente presentaba un alto pre-test para enfermedad aterosclerótica por los factores de riesgo cardiovascular que tenía: hipertensión, diabetes y tabaquismo que se asocian también con la posible arteriopatía de grandes vasos.

Sin embargo, la clínica de inflamación severa y aguda, su evolución rápida y tórpida, la distribución y compromiso de las cuatro extremidades, el laboratorio inmunológico y el hecho de haber descartado el compromiso vascular macroscópico, respaldan la interpretación del cua-

dro como compromiso microvascular dado por vasculitis crioglobulinémica severa de rápida evolución con un desenlace grave, resultando en la amputación de ambos miembros inferiores a pesar del tratamiento oportuno con corticoides e inmunomoduladores.

CONCLUSIONES

Resulta interesante describir este caso clínico de un varón joven, con factores de riesgo cardiovascular y probable enfermedad vascular aterosclerótica, pero con un fenómeno vasculítico desencadenado por crioglobulinas y hepatitis B crónica sin parámetros de reactivación, debido a la presentación con afección sistémica, desenlace rápido y severo. Destacamos la perspectiva en cuanto a otros diagnósticos alternativos que podrían haber intervenido en la fisiopatología (LES/SSj) que se estudiarán en ambulatorio. Si bien presentó buena evolución en cuanto a la estabilización de la vasculitis y necrosis con todos los tratamientos e intervenciones realizadas, enfatizamos la importancia del abordaje de un equipo multidisciplinario para el manejo de estos casos complejos (clínico, inmunológico, quirúrgico y de rehabilitación) dado que resultará, sin dudas, en un beneficio para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapnick SL, Merkel PA. Skin ulcers in a patient with Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1040.
2. Scofield RH. Vasculitis in Sjögren's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:482.
3. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:11. doi: 10.1038/s41572-018-0009-4.
4. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, et al. Cryoglobulinemia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in a series of 122 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:366.
5. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, et al. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1098.
6. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200.
7. Mazzaroa, C Dal Maso L, Urraroc T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis. A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie (GISC). *Dig Liver Dis* 2016;48(7):780-4. doi: 10.1016/j.dld.2016.03.018

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Casos clínicos

Encefalitis autoinmune seronegativa asociada a síndrome de Sjögren primario

Autoimmune seronegative encephalitis associated to primary Sjögren's disease

Carlos Alfonso González Gómez, María Laura de la Torre, Cecilia Nora Pisoni

Sección de Reumatología,
Departamento de Medicina Interna,
Centro de Educación Médica
e Investigaciones Clínicas (CEMIC),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Palabras clave: encefalitis autoinmune; síndrome de Sjögren primario; sistema nervioso central.

Revista Argentina de Reumatología 2023; Vol. 34 (99-104)

Contacto del autor: Carlos Alfonso González Gómez
E-mail: carlosagg30@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 15/09/2023
Fecha de trabajo aceptado: 29/09/2023

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

Key words: autoimmune encephalitis; primary Sjögren syndrome; central nervous system.

RESUMEN

La encefalitis autoinmune es un trastorno inmunomediado que compromete distintos territorios del parénquima cerebral, involucrando frecuentemente la materia gris profunda o la corteza, con o sin compromiso de la materia blanca, meninges o médula espinal. Se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunes o paraneoplásicas, y constituye un reto diagnóstico. Reportamos el caso de una mujer de 55 años con antecedente de síndrome de Sjögren que consultó a Emergencias por cefalea y confusión. El líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaba leucocitosis con neutrofilia. En la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral se evidenciaron múltiples imágenes de comportamiento restrictivo, de señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho. Se descartaron infecciones y neoplasias. El panel de anticuerpos para encefalitis autoinmune aquaporina-4 y anti-MOG en LCR fue negativo. Recibió metilprednisolona endovenosa con mejoría progresiva de los síntomas.

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis is an immune-mediated disorder that affects different areas of the brain parenchyma, often involving deep gray matter or the cortex, with or without involvement of white matter, meninges, or spinal cord. It is frequently associated with autoimmune or paraneoplastic diseases and is a diagnostic challenge. We report the case of a 55-year-old woman with history of Sjögren's syndrome who presented to the emergency department with headache and episodes of confusion. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed leukocytosis with neutrophilia. Brain MRI revealed multiple restricted diffusion lesions with hyperintense signal on T2 and FLAIR sequences, predominantly in the bilateral occipital region, right cerebellar hemisphere, and right parietal region. Infections and neoplasms were ruled out. The panel of antibodies for autoimmune encephalitis, including Aquaporin-4 and anti-MOG in CSF, was negative. She received intravenous methylprednisolone, leading to symptom improvement.

INTRODUCCIÓN

El compromiso de sistema nervioso central (SNC) en el síndrome de Sjögren primario (SSp) es infrecuente. La prevalencia reportada es de aproximadamente 10-20% y se presenta más frecuentemente como encefalopatía o meningitis aséptica¹⁻³.

Zhao et al. reportaron, en una cohorte retrospectiva de pacientes con encefalitis autoinmune (EA) con anticuerpos positivos, que el 8% tenía EA concomitante, dentro de los cuales el 0,39% tenía SSp². En esta cohorte, el anticuerpo contra la proteína 1 inactivada del glioma rica

en leucina o LGI1 (proteína inactivada del glioma rica en leucina 1, del complejo VGKC) fue el más frecuentemente asociado, pero en otro estudio multicéntrico fue más frecuente el anticuerpo anti N-metil-D-aspartato (NMDA-R)⁴. Es posible que las diferencias en la frecuencia de los anticuerpos se deban a la disponibilidad y el método diagnóstico utilizado (kit comercial o prueba casera)⁴.

La EA se caracteriza clínicamente por cambios en el comportamiento, psicosis, convulsiones, déficit de memoria, trastornos cognitivos, movimientos anormales, disautonomía y disminución del nivel de consciencia. Las manifestaciones disautonómicas se asocian con los anticuerpos NMDA-R y la proteína símil 2 asociada a contactina del complejo VGKC o CASPR2. Los síntomas se presentan generalmente de forma subaguda, en días a semanas^{4,7-9}. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro es anormal en el 30% de los afectados, mostrando principalmente compromiso en las regiones cortical, subcortical o rebelosa en secuencias FLAIR⁵.

Caso clínico

Mujer de 55 años con diagnóstico de SSp que presentó en su evolución ojo seco, boca seca y poliartritis no erosiva desde 2016. En el laboratorio se detectó ANA título 1/320 con patrón nuclear moteado, anti-Ro y anti-La positivos, anti-RNP positivo a bajos títulos, anticitrulina positiva e hipocomplementemia crónica.

Antecedentes clínicos de relevancia: fibromialgia, lumbalgia crónica, esteatosis hepática, enfisema centrolobulillar y cefalea crónica. Su medicación habitual era hidroxycloroquina 200 mg/día por medio, pregabalina 150 mg cada 12 h, alprazolam 2 mg/noche y pilocarpina cada 8 h.

La paciente consultó con el Departamento de Emergencias en mayo de 2022 por cefalea difusa y episodios de confusión de 4 días de evolución, con sensación de molestia en el cuero cabelludo y fotofobia. Al interrogatorio dirigido, refería episodios de cacosmia, alucinaciones visuales tipo zoopsia y dificultades en la memoria de corto plazo.

Al ingreso estaba febril e hipotensa (TA 80/40 mm Hg), somnolienta y con bradilalia, síntomas que mejoraron luego de la infusión de cristaloides. Durante la internación tuvo alucinaciones visuales y olvidos frecuentes.

Se realizaron las siguientes determinaciones: PCR SARS-CoV-2, urocultivo y hemocultivos que resultaron negativos. También se efectuó una punción lumbar que informó líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteínas 0,5 g/l, leucocitos 78/campo (95% PMN), hematíes 0/campo, glucorraquia 64 mg/dl (glucemia 106 mg/dl). El cultivo de LCR fue negativo para gérmenes comunes, hongos y micobacterias. Los hallazgos del laboratorio se detallan en la Tabla.

La tomografía computada de encéfalo fue normal. Se realizó RMN de encéfalo sin contraste que evidenció múltiples imágenes de comportamiento restrictivo, de señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho (Figura 1). Se realizó angiorresonancia cerebral que excluyó compromiso de vasos intracraneanos.

Se descartó infección por enterovirus, varicela, herpes, virus JC mediante PCR en LCR. Por no poder descartar infección por listeria, recibió tratamiento empírico con ampicilina.

Se realizaron los siguientes autoanticuerpos: anti-NMDA-R, anti-AMPA-R1/R2 (receptor de glutamato tipo AMPA, subunidad 1/2), anti-CASPR2, anti-LGI1, anti-GABA B1/B2 (receptor de ácido gamma amino butírico tipo B, subunidades 1 y 2) y anti-DPPX (dipeptidil aminopeptidasa like proteína-6). Todos resultaron negativos en sangre y LCR según correspondiera. También fueron negativos anti-DPPX, aquaporina-4 y anti-MOG (mielina oligodendrocito glicoproteína) en LCR. Se obtuvo IgG total en LCR de 0,7 mg/dl (VN 1-3 mg/dl). No se observó presencia de bandas oligoclonales en el LCR ni en sangre.

Se interpretó el cuadro como meningoencefalitis aséptica de probable origen autoinmune, seronegativa. Se administraron 5 pulsos de 1 g de metilprednisolona. La paciente se externó con meprednisona 1 mg/kg/día que se descendió progresivamente hasta 4 mg/día en el transcurso de 12 meses.

A los 3 meses del diagnóstico, se realizó RMN de encéfalo de control sin contraste que evidenció gliosis de pequeño tamaño occipital como único signo secuelar. Presentó mejoría de las alteraciones cognitivas de forma progresiva, pero con persistencia de cefaleas leves ocasionales y episodios de anomia en el control anual.

Tabla: Valores de laboratorio sérico y líquido cefalorraquídeo.	
Laboratorio	Valor
Hematocrito (%)	36,2
Hemoglobina (g/dl)	12,1
Leucocitos/mm ³	5950
Neutrófilos/mm ³	5629
Linfocitos/mm ³	202
Eosinófilos/mm ³	12
Plaquetas/mm ³	219,000
AST (U/L)	22
ALT (U/L)	10
FAL (U/L)	78
Bilirrubina total (mg/dl)	0,2
Urea (mg/dl)	44
Creatinina (mg/dl)	1
Glucosa (mg/dl)	106
PCR (mg/dl)	11,4
ESD (mm/hr)	29
C3 (mg/dl)	58
C4 (mg/dl)	8
CH 50 (U/ml)	24
Proteinuria espontánea (ug/mg)	69,24
Anti-DNA	Negativo
ANA	Nuclear moteado 1/320
Anti-Ro (U/mL)	177
Anti-La (U/mL)	6,8
Anti-Sm (U/mL)	0,7
Anti-RNP (U/mL)	0
Crioglobulinas	Negativo
Anticardiolipina IgG (U/mL)	2,3
Anticardiolipina IgM (U/mL)	0,5
Antibeta 2 glicoproteína IgG (U/mL)	2
Antibeta 2 glicoproteína IgM (U/mL)	0,4
Glucorraquia (mg/dl)	64
Proteinorraquia (g/l)	0,3
Leucocitos en LCR (mm ³)	10
Hematíes en LCR (mm ³)	15
Cloro (mEq/L)	125

Figura 1: Resonancia magnética nuclear cerebral sin contraste. Se observan múltiples imágenes de comportamiento restrictivo, de señal hiperintensa en T2 (A) y FLAIR (B), a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho.

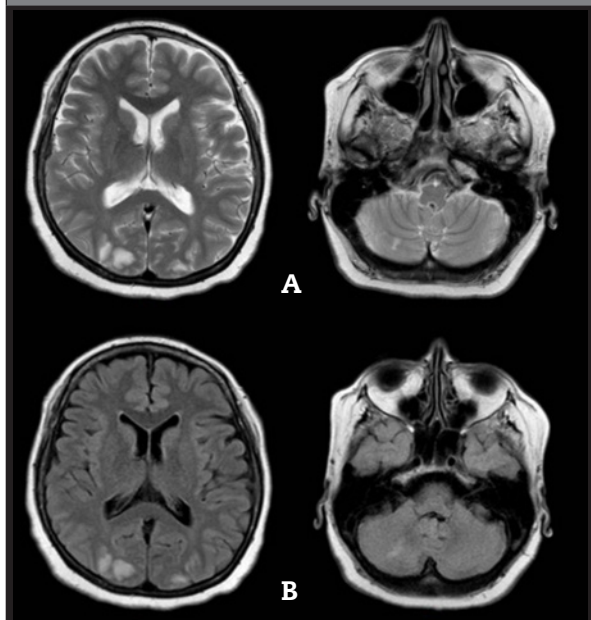
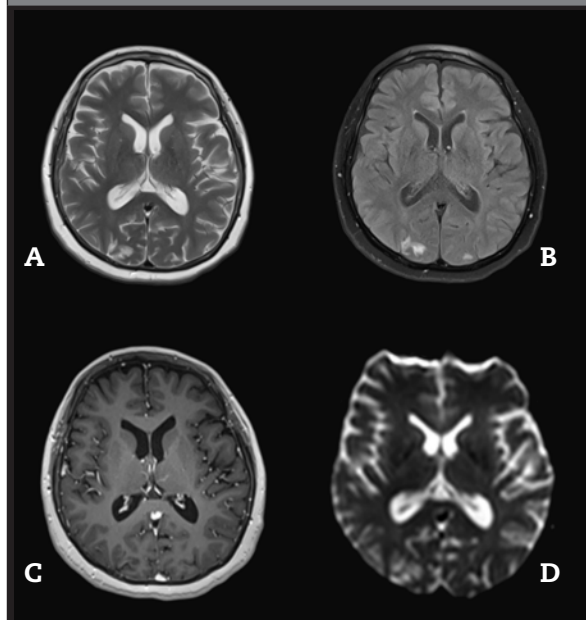


Figura 2: Resonancia magnética nuclear cerebral (A) T2, (B) T2 fluid Dark, (C) T1 con gadolinio, (D) secuencia de difusión 3 meses después de iniciar tratamiento. Se observa pequeña área focal de encefalomalacia en precuña parietal derecha. Foco de gliosis a nivel subcortical en precuña parietal izquierda y cerebelo derecho.



DISCUSIÓN

El compromiso del SNC en SSp ocurre en menos del 20% de los pacientes¹⁻³. La EA, por otro lado, es un trastorno neurológico con una amplia variedad de síntomas que pueden ser discapacitantes con pronóstico variable. La EA seronegativa es probablemente causada por un autoanticuerpo desconocido o una enfermedad mediada por células T, por lo tanto, representa un grupo potencialmente heterogéneo de trastornos⁶.

Existen pocos casos en la literatura que describan la asociación entre el SSp y la EA seronegativa⁷. Esta puede presentarse concomitantemente con el inicio de la enfermedad y el diagnóstico se basa en tres criterios: 1) el inicio subagudo (menos de 3 meses de déficit de memoria de trabajo, estado mental alterado o síntomas psiquiátricos; 2) al menos uno de los siguientes: alteraciones focales en el SNC, convulsiones no explicadas, pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm³), alteraciones en la RMN sugestivas de encefalitis; 3) exclusión de causas alternativas^{7,8}. Aunque se han descrito 10 anticuerpos asociados^{9,6}, se estima que un 40% de los pacientes puede tener anticuerpos negativos⁴.

Los síntomas más frecuentemente reportados son: alteraciones mnésicas (93,2%), convulsiones (81%), alteraciones de la conciencia (80,3%), inestabilidad/ataxia (79,6%), síntomas psiquiátricos (76,2%) y alteraciones del lenguaje (71,4%), con leves variaciones entre los subtipos¹⁰. Es frecuente el hallazgo de anomalías en el LCR (90,55%), principalmente pleocitosis (57%). El 91% tiene anomalías en la RMN cerebral, que incluyen lesiones de atenuación en T2, con restricción de la difusión, principalmente en la corteza (80,3%) y sustancia blanca (42,9%), además del refuerzo con gadolinio¹⁰.

A diferencia de la EA seropositiva, en la EA seronegativa el inicio suele ser más rápido (en pocas semanas), y los pacientes presentan marcada disfunción cognitiva con compromiso de la memoria de corto plazo y desorientación¹¹.

Nuestra paciente manifestó principalmente alteraciones cognitivas (confusión, anomia, memoria de corto plazo), cefalea (con fotofobia, algias en cuero cabelludo), cacosmia y zoopsias. Todos estos síntomas son frecuentemente reportados por diferentes autores y son parte de los criterios diagnósticos, a excepción de la ce-

falea^{8,10}. Nuestra paciente no presentó actividad comicial, un síntoma frecuentemente encontrado en esta enfermedad. En la RMN de encéfalo se evidenció señal hiperintensa en T2 y FLAIR, a predominio córtico-subcortical a nivel occipital bilateral, hemisferio cerebeloso derecho y parietal derecho, hallazgos compatibles con encefalomiелitis autoinmune seronegativa^{5,10}.

En relación con el tratamiento, no existen hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados que comparen distintas alternativas terapéuticas. Sin embargo, las recomendaciones actuales enfatizan no retrasar el tratamiento cuando existe la sospecha diagnóstica y se ha descartado la etiología infecciosa⁶. Un estudio retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario Nacional de Seúl que incluyó 147 pacientes con EA seronegativa, concluyó que el retraso mayor a un mes en la instauración del tratamiento se asocia a un peor curso clínico a los 2 años (definido por escala de Rankin modificada)¹⁰. La selección del inmunosupresor debe basarse en la evidencia disponible, la presentación sindrómica específica y las comorbilidades.

El tratamiento empírico con metilprednisolona endovenosa a dosis de 1 g/día por 3-7 días (solo o en combinación con otro agente inmunosupresor) es un abordaje adecuado para lograr un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor rápido^{6,8}.

La inmunoglobulina a dosis de 2 g/kg en 2-5 días es una opción útil cuando los corticoides están contraindicados o cuando está relacionado a anticuerpos NMDA-R. La plasmaféresis (5-10 sesiones) es efectiva también cuando los corticoides están contraindicados o no han sido efectivos. Se ha sugerido que pacientes con encefalitis anti-NMDA-R tratados con corticoides y plasmaféresis tienen mejor respuesta que aquellos tratados solo con corticoides. Otros agentes como rituximab y ciclofosfamida se han usado como segunda línea con buena respuesta^{6,10,12}.

Después de la fase aguda se debe realizar *tapering* de corticoides. En los casos en que exista recaída o alto riesgo de recurrencia, se puede usar micofenolato mofetilo (MMF) o azatioprina¹³. También se ha investigado la utilización de metotrexato intratecal, con resultados favorables, pero muy poca experiencia¹⁴.

Se han descrito cinco factores de mal pronóstico en la encefalitis autoinmune: status epiléptico refractario, edad de inicio >60 años, subtipo de encefalitis autoinmune mediada por

anticuerpos negativa, compromiso infratentorial en RMN cerebral y retraso de inmunoterapia ≥ 1 mes¹⁰. De estas, nuestra paciente reunía dos: subtipo encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos negativa y compromiso infratentorial en RMN cerebral, lo que condicionó la persistencia de los síntomas a pesar de completar más de 6 meses de inmunoterapia.

Solo existe, a nuestro entender, un caso reportado en la literatura de encefalitis seronegativa asociada a SSp en una mujer de 31 años con convulsiones focales refractarias, alteraciones cognitivas y RM cerebral con características de encefalitis límbica. Fue tratada con metilprednisolona, plasmaféresis, anticonvulsivantes, y externada con prednisolona oral y MMF 500 mg c/12 h con resolución de los síntomas en el seguimiento a 6 meses⁷.

La respuesta en nuestro caso fue buena dada la rápida instauración del tratamiento. Sin embargo, se desconoce la duración óptima del tratamiento inmunosupresor, aunque se ha descrito que aproximadamente la mitad de los pacientes puede persistir con síntomas a los 2 años, sin beneficio al continuar la terapia después de un año¹⁰.

CONCLUSIONES

La EA seronegativa asociada a SSp es una patología infrecuente que debe sospecharse en pacientes con deterioro cognitivo leve o grave, y que puede estar asociada o no a otros síntomas de actividad de la enfermedad. El tratamiento inmunosupresor, así como el manejo interdisciplinario entre neurólogos, reumatólogos e internistas favorecen el diagnóstico precoz y disminuyen las complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Delalande S, De Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine* 2004;83(5):280-291. doi: 10.1097/01.md.0000141099.53742.16.
2. Zhao J, Wang C, Xu X, Zhang Y, Ren H, Ren Z, Li G, Zhang J, Guan H. Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases. *Front Neurol* 2019;10:1142. doi: 10.3389/fneur.2019.01142.
3. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, Okamoto Y, Ota Y, Yamanaka H. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2011;30(4):485-490. doi: 10.1007/s10067-010-1458-7.

4. Gastaldi M, Mariotto S, Giannoccaro MP, Iorio R, Zoccarato M, Nosadini M, Benedetti L, Casagrande S, Di Filippo M, Valeriani M, Ricci S, Bova S, Arbasino C, Mauri M, Versino M, Vigevano F, Papetti L, Romoli M, Lapucci C, Massa F, Sartori S, Zuliani L, Barilaro A, De Gaspari P, Spagni G, Evoli A, Liguori R, Ferrari S, Marchioni E, Giometto B, Massacesi L, Franciotta D. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: a multicenter retrospective study. *Eur J Neurol* 2020;27(4):633-643. doi: 10.1111/ene.14139.
5. Heine J, Prüss H, Bartsch T, Ploner CJ, Paul F, Finke C. Imaging of autoimmune encephalitis. Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 2015;309:68-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037.
6. Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernández-Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer MJ. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(7):757-768. doi: 10.1136/jnnp-2020-325300.
7. George S, Baby N, Gilvaz P, Thangheswaran H, Poovathingal MA, Baby A. Seronegative limbic encephalitis in association with Sjögren's syndrome: a rare case report. *Pan Afr Med J* 2022;41. doi: 10.11604/pamj.2022.41.52.28790.
8. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
9. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. Ropper AH, editor. *N Engl J Med* 2018;378(9):840-851. doi: 10.1056/NEJMra1708712.
10. Lee WJ, Lee HS, Kim DY, Lee HS, Moon J, Park KI, Lee SK, Chu K, Lee ST. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes. *Brain* 2022 Oct 21;145(10):3509-3521. doi: 10.1093/brain/awac166.
11. Graus F, Escudero D, Oleaga L, Bruna J, Villarejo-Galende A, Ballabriga J, Barceló MI, Gilo F, Popkirov S, Stourac P, Dalmau J. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis. *Eur J Neurol* 2018;25(8):1011-1016. doi: 10.1111/ene.13661.
12. Alsrrouji O, Memon AB. Seronegative autoimmune encephalitis. *CMAJ* 2020;192(48):E1638-E1638. doi: 10.1503/cmaj.200424.
13. Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernández-Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer M. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(8):897-907.
14. Eaton JE, Kleinholz-Owens P, Sriram S, Pawate S. Intrathecal methotrexate. Another tool for the treatment of refractory autoimmune encephalitis. Single institution cohort and literature review. *J Neurol Sci* 2021 Dec 15;431:120042. doi: 10.1016/j.jns.2021.120042.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Reglamento de publicaciones

Historial de la revista

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

Equipo editorial

Dr. Dario Scublinsky, Editor jefe

Editores de sección

Dra. Marina García Carrasco, Dr. Ignacio Gandino

Asistente editorial

Dra. Laura de la Torre

Asistente de edición e indexación

Bibl. Gabriela Tielas

Editores anteriores

Dr. Enrique Soriano

Dr. Julio Hofman

Dr. José Maldonado Cocco

Revista fundada por:

Dr. Armando Maccagno

Características de la publicación

Enfoque y alcance

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

Proceso de evaluación por pares

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

aclaramientos. La aceptación final de un artículo puede llevar más de 30 días si requiere de varias revisiones, de un trabajo intensivo hasta llegar a una versión publicable o se desista de la publicación por parte de los autores o el editor.

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

Frecuencia de publicación:

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

Política de acceso abierto

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

Reglamento de publicación

Requerimientos generales de la publicación

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

Guía para autores

En la primera página de las distintas colaboraciones deberá constar: título en castellano y en inglés, apellidos y nombres completos de

los autores, centro donde se realizó el trabajo, dirección del mismo y mail de contacto para la correspondencia o petición de separatas.

Secciones de la revista:

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

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

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

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

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

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

Material ilustrativo en los trabajos:

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

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

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

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

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

Format: NLM.

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

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

Editorial

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

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

Artículo Original

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

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

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

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

Actualizaciones/ Revisiones

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

Constará de:

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

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

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

Caso Clínico

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

Requisitos:

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

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

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

Diagnóstico por Imagen

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

Carta de Lectores

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

Declaración de privacidad

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

Envíos

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

Lista de comprobación para la preparación de envíos

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

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

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

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

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

Envíos ante falla del sistema

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

Declaración de privacidad

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

Contacto

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

Editor jefe

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

