

Sumario / Contents

Editorial

4. "Treat to Persist" una profundización del "Treat to Target"
"Treat to Persist" a deepening of "Treat to Target"
Citera G, Mysler E, Soriano E.

9. Cartas de lectores / Cartas al editor

Artículos originales / Articles

10. Validación del índice ReXSPA (Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis) en pacientes con Artritis Psoriásica de la cohorte RAPSODIA
Validation of the ReXSPA index (Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis) in patients with Psoriatic arthritis of the RAPSODIA cohort
Carolina Isnardi, Fernando Dal Pra, Eduardo Scheines, Marina Fornaro, Osvaldo Cerda, Gustavo Citera, Emilce Schneeberger
18. Asociación entre Artritis Reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes
Association between Rheumatoid Arthritis and other autoimmune diseases
Eliana Rebeca Serrano, Silvana Karina Pérez, Juan Manuel Bande, Julia Sosa, Silvia Beatriz Papisidero y otros
25. Relación entre los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo y las enfermedades del tejido conectivo identificados por Immunoblots en un hospital y universidad de Lima
Relationship between antibodies against extractable nucleus antigens and connective tissue diseases identified by Immunoblot in a hospital in Lima, Peru
José Enrique Oliva Menacho, Jorge Arroyo Acevedo, Jose Oliva Candela, Percy Salas Ponce, Marco Antonio Garcia Hjarles

Casos clínicos / Case reports

31. Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de diecinueve casos y un diagnóstico diferencial de relevancia
Erdheim-Chester Disease. Series of nineteen cases and a relevant differential diagnosis
Alejandro Reibaldi, Lorena Sager, Romina Calvo, Jesica Gallo, Alberto Ortiz, Susana Roverano, Diego Baena, Francisco Caeiro, G. Robai, Sergio Paira
37. Lesiones destructivas de la línea media: diagnóstico diferencial con Vasculitis Asociada a ANCA
Destructive lesions of midline: differential diagnosis with ANCA-associated Vasculitis
Máximo Cosentino, Claudia Pena, Adriana Carina Testi, Martín Capurro, Lucila García Var, María Victoria Martire, Florencia Setien, Mercedes Argentina Garcia
42. Policondritis recidivante como fenómeno paraneoplásico en paciente con síndrome mielodisplásico
Relapsing Polychondritis as paraneoplastic phenomenon in patient with Myelodysplastic Syndrome
Nadia Riscanevo, Diego Baenas, Janet Flores, Francisco Caeiro, Verónica Saurit, Alejandro Alvarelos, Juan Pablo Pirola, Julieta Olmedo, Gastón Caeiro
45. PET-CT: Signos radiológicos en el Síndrome Sarcoidosis-Linfoma. Reporte de un caso y revisión
PET-CT: RADIOLOGIC SIGNS IN SARCOIDOSIS-LYMPHOMA SYNDROME. Case Reporte and review
Brunela Ronchi, Gustavo Peña, Muriel Henriquez

Actualización / Update

52. Posición oficial ISCD 2019. Densitometría Ósea en adultos.
Puesta al día sobre las nuevas recomendaciones.
Official position ISCD 2019. Bone Densitometry in adults. Update on new recommendations
María Lorena Brance

NUEVO

Naproxen[®]

Naproxeno 750 | AP

ACCIÓN PROLONGADA

ACCIÓN PROLONGADA CONTRA EL DOLOR.

ESPECIALMENTE INDICADO EN:

• **Enfermedades Reumáticas:**

Artritis Reumatoidea, Artritis Reumatoidea Juvenil, Osteoartritis (Artritis Degenerativa), Espondilitis Anquilosante, Gota Aguda.

• **Indicaciones Periararticulares y Musculoesqueléticas:**

Bursitis, Tendinitis, Sinovitis, Tenosinovitis, Lumbago.

• **Cirugía y Traumatología:**

Esguinces, Torceduras, Manipulaciones Ortopédicas, Extracciones Dentales, Cirugía.

Naproxen 750 AP es un producto comercializado por Laboratorios Andrómaco S.A.U.C.I.

www.naproxencontraeldolor.com.ar

Servicio de Atención al Profesional:
0800 333 0033 - info@andromaco.com.ar
www.andromaco.com

 Andrómaco

90 aniversario

Presidente

Dr. César Graf

Vicepresidente

Dra. María Celina de la Vega

Presidente Anterior Inmediato

Dr. Enrique R. Soriano

Secretario

Dr. Guillermo A. Berbotto

Pro-Secretario

Dra. Mercedes A. García

Tesorero

Dr. Gustavo Casado

Pro-Tesorero

Dr. Raúl Paniego

Vocales Titulares

Dr. Javier E. Rosa

Dra. Cecilia A. Asnal

Dr. Rodolfo Pérez Alamino

Dra. Carla A. Gobbi

Vocales Suplentes

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. María J. Haye Salinas

Comisión Revisora de Cuentas

Dr. Carlos Wiederhold

Dra. María Elena Crespo Espíndola

Dra. Verónica Saurit

Dr. Darío Scublinsky

Representantes de Filiales

Dr. Carlos Perandones

Dr. Juan Soldano

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Dra. Anastasia Secco

Dr. Maximiliano A. Machado Escobar

Editor

Scublinsky Darío

Editor Anterior

Soriano Enrique

Editores Previos

Maldonado Cocco José

Hofman Julio

Comité Editorial

Alarcón Graciela (USA)

Alba Paula (Argentina)

Amigo Mary Carmen (México)

Arana Roberto (Argentina)

Arinovich Roberto (Chile)

Arturi Alfredo (Argentina)

Babini Alejandra (Argentina)

Balsa Criado Alejandro (España)

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)

Espinoza Luis R. (USA)

García Mercedes (Argentina)

Hofman Julio (Argentina)

Martín Mola Emilio (España)

Mysler Eduardo (Argentina)

Paira Sergio (Argentina)

Perandones Carlos (Argentina)

Rosemffet Marcos (Argentina)

Rillo Oscar (Argentina)

Rivero Mariano (Argentina)

Schneeberger Emilce (Argentina)

Secco Anastasia (Argentina)

Shoenfeld Yehuda (Israel)

Soriano Guppy Enrique (Argentina)

Sormani de Fonseca María L. (Argentina)

Suárez Almazor María E. (USA)

Venarotti Horacio (Argentina)

Revisores de los últimos cuatro números (orden alfabético):

Cecilia Asnal

Tomás Casenave

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Josefina Molina

Fabiana Montoya

Silvia Papasidero

Rodolfo Pérez Alamino

Cecilia Pisoni

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Puerta Franchi Ramiro

Marcos Rosemffet

Diego Rosso

Valeria Scaglioni

Marina Scolnik

Zalazar María Marta

La Revista Argentina de Reumatología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La Revista Argentina de Reumatología es una publicación de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR).

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6, (C1022AAQ)

Buenos Aires.

ISSN 0327-4411 impreso

ISSN 2362-3675 electrónico

Publicación trimestral

© NoveltyMed© 2020

Reservados todos los derechos.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones u otro sistema de información sin la autorización por escrito del titular del copyright.



www.noveltymed.com

Editada por
NoveltyMed ©
GROBER SRL

Director: Máximo Oberländer
E-mail: info@noveltymed.com

editorial

“Treat to Persist”, una profundización del “Treat to Target”

Gustavo Citera¹, Eduardo Mysler², Enrique R. Soriano³

¹Jefe de la Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (Buenos Aires), ²Director Médico de Organización Médica de Investigación (Buenos Aires), ³Jefe de la Sección Reumatología, Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires (Buenos Aires)

Treat to Target

El tratamiento de la artritis reumatoidea (AR), ha evolucionado considerablemente en los últimos años, resultando en una mejoría notable en la capacidad funcional, calidad y expectativa de vida de los pacientes¹. Esta mejoría no solo se debe al desarrollo de más y mejores medicaciones, sino principalmente a la internalización por parte de la mayoría de los reumatólogos del concepto de treat to target (T2T) o tratamiento dirigido al objetivo². El T2T establece 4 principios básicos, que incluyen: A) El tratamiento de la artritis reumatoidea debe estar basado en una decisión conjunta del reumatólogo y el paciente, B) El objetivo primario del tratamiento de la AR es favorecer una buena calidad de vida a largo plazo, a través del control de los síntomas, prevención del daño estructural, normalización de la capacidad funcional y participación social del paciente, C) La supresión de la inflamación es la principal manera de lograr estos objetivos, D) El tratamiento hacia un objetivo, evaluando la actividad de la enfermedad y ajustando el tratamiento en consecuencia, mejora la evolución de los pacientes con AR.

El T2T asienta sobre 3 pilares básicos, un tratamiento temprano, un tratamiento intensivo y un tratamiento dirigido a un objetivo primario que es la remisión de la enfermedad y un objetivo alternativo que es lograr al menos una baja actividad de la enfermedad 3-6. ¿Qué evidencia tenemos de estos 3 aspectos?

En una revisión sistemática de la literatura, realizada por Stoffer et al en 2015⁷, ellos comparan si la estrategia de T2T es superior al cuidado de rutina en pacientes con AR. Luego de un análisis exhaustivo identifican 9 estudios con calidad suficiente para responder la pregunta y concluyen que la evidencia muestra que buscar un blanco de baja actividad de la enfermedad o la remisión, confiere mejores resultados que el cuidado de rutina.

El estudio BeST8 evaluó 503 pacientes con artritis temprana, vírgenes de metotrexato (MTX), y activos de su enfermedad y los randomizó en 4 grupos, el grupo A con monoterapia secuencial con MTX, el grupo B con monoterapia

escalonada (step up), el grupo 3 con tratamiento combinado de MTX+sulfazalazina (SFZ)+prednisona (COBRA) y el grupo D de tratamiento combinado de MTX + infliximab. Los pacientes eran evaluados de manera intensiva y objetiva buscando como blanco primario la remisión por DAS (menor o igual a 2.4). Si el paciente no alcanzaba ese objetivo se intensificaba el tratamiento y de esta manera los pacientes podían pasar finalmente a un tratamiento combinado con MTX y/o leflunomida asociado a infliximab. Si bien el estudio demostró que al año los tratamientos combinados fueron superiores que la monoterapia para mejorar la actividad de la enfermedad, capacidad funcional y detención de la progresión radiográfica, después de 2 años y en adelante, no se observaron diferencias significativas en estas mejorías en general y en la calidad de vida.

Reportes de algunas cohortes de artritis temprana han demostrado que seguir una estrategia T2T permite alcanzar la remisión de la enfermedad evaluada por DAS 28 en el 61.7% de los pacientes al cabo de 3 años y esto resulta en una mejoría de la capacidad funcional medida por HAQ y de la calidad de vida y en una estabilización de la progresión del daño radiográfico⁹.

El registro NODMARD evaluó los porcentajes de remisión por diferentes índices de actividad comparando diferentes años de tratamiento y con diferentes alternativas terapéuticas¹⁰. Observaron que el porcentaje de pacientes que alcanzaban remisión estricta por los criterios ACR/EULAR había aumentado de 3% a 14% en aquellos tratados con MTX monoterapia entre los años 2000-2002 y 2009-2010 y de 4% a 22% en aquellos que recibían MTX+anti-TNF en el mismo período. Los autores aducen que estos resultados son consecuencia de mejores tratamientos disponibles y de la implementación de la estrategia de T2T. Si bien los porcentajes son diferentes, ambos demuestran un aumento en la remisión independientemente del tratamiento recibido, demostrando de esta manera que la estrategia puede ser más importante que los tratamientos individuales.

Recientemente un estudio que utilizó datos del registro

CORRONA, evaluó la actividad de la enfermedad en AR y el riesgo cardiovascular (RCV)¹¹. Los autores analizaron la actividad de la enfermedad por CDAI en el tiempo y evaluaron el RCV definido como la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en general. Analizaron 24989 pacientes con un seguimiento promedio de 2.7 años. Luego de ajustar por diferentes confundidores como edad, sexo, diabetes, hipertensión, dislipemia, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares de IAM, uso de aspirina (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) observaron 422 eventos cardiovasculares (hazard ratio (HR) 9.08/1000 pts-año (IC95% 7.90-10.26), demostrando el riesgo CV de nuestros pacientes con AR. Sin embargo, lo más interesante del estudio fue que observaron, que una reducción de 10 puntos en el área bajo la curva del CDAI, se asoció con una reducción del 26% del riesgo cardiovascular. Este y otros estudios demuestran claramente que el tratamiento intensivo buscando un blanco de remisión o la menor actividad clínica posible reduce la morbi-mortalidad en pacientes con AR.

El concepto de Persistencia

A pesar de todos los beneficios que la mayoría de las medicaciones que utilizamos en nuestros pacientes con AR tienen, estos pueden perder eficacia en el tiempo o bien deben ser suspendidas por razones de seguridad¹. El concepto de T2T incluye no solamente alcanzar el blanco terapéutico antes mencionado, sino también que ese blanco se mantenga en el tiempo. Muchos de los estudios que han evaluado el T2T se han concentrado más en la primera etapa del T2T, es decir en alcanzar el blanco terapéutico y se le ha prestado menos interés al sostenimiento del mismo en el tiempo. La AR es una enfermedad crónica, y la mayor parte de los pacientes deben permanecer medicados de por vida. De nada sirve una medicación efectiva, pero por corto plazo para un paciente que deberá recibirla por el resto de su vida.

Los reumatólogos no somos ajenos al concepto de persistencia, ya desde la década de los 90s, Pincus T demostró¹² que todas las drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas clásicas (DMARsc) tenían la misma sobrevida cuando eran evaluadas en el corto plazo, sin embargo, a largo plazo, luego de 5 años, la mayoría de ellas eran abandonadas por los pacientes ya sea por ineficacia o por eventos adversos, y la medicación con mayor persistencia era MTX. Por esta razón MTX se transformó en el estándar de oro del tratamiento de los pacientes con AR y el comparador obligado de cualquier medicación en investigación para el tratamiento de esta enfermedad. Más recientemente Gomez-Reino y sus colaboradores del BIOBADASER¹³ mostraron que la durabilidad de los inhibidores del TNF disminuyó con los años, siendo más recientemente un 21% el abandono del tratamiento durante el primer año de uso. Mientras que antes esto se debía fundamentalmente a eventos adversos hoy la mayoría es por falta de eficacia². Esto nos muestra que los reumatólogos se han adherido al concepto de T2T con la consecuencia de

la rotación más rápida de los medicamentos.

Muchos pacientes con enfermedades reumáticas tienen baja persistencia en el tratamiento y esto redundará en mayor discapacidad, mayor progresión del daño radiográfico, mayor uso de tratamientos adicionales, mayores cirugías prevenibles y aumento de los costos en general¹⁴.

Dalen y col.¹⁵ evaluaron los costos relacionados con la utilización de recursos de atención médica a lo largo del tiempo en relación con la persistencia del tratamiento con agentes anti TNF subcutáneos. Compararon los pacientes con mayor persistencia vs aquellos no persistentes, y observaron que los costos de hospitalización, los costos de medicaciones no biológicas, los relacionados con atención ambulatoria y los costos en general fueron mayores en pacientes no persistentes comparado con los persistentes. Esto demuestra que la persistencia en el tratamiento no es solamente algo que impacte en el paciente individual sino también en el sistema de salud en general.

El concepto de Treat to Persist (T2P)

La persistencia del tratamiento depende de varios factores, incluyendo la eficacia, la seguridad, la adherencia y la experiencia del paciente con la medicación y es un subrogante del éxito del tratamiento¹⁷⁻¹⁹.

Si bien los reumatólogos, como fue dicho antes, pensamos en la importancia de la persistencia en el tratamiento, no necesariamente sistematizamos los mecanismos, drogas y acciones que favorecen la persistencia en los mismos, como lo hacemos con el T2T.

¿Como se implementaría en la practica el concepto de T2P?

Al momento de elegir un nuevo tratamiento para un paciente con AR el reumatólogo debería considerar la persistencia en el tratamiento que tienen las diferentes drogas posibles para ese paciente, como un elemento más a tener en cuenta dentro del concepto de medicina personalizada (la mejor droga para ese paciente). Debemos, además, trabajar en la adherencia, como uno de los mecanismos principales de falta de eficacia y por lo tanto de baja persistencia. Varias acciones se han descrito para mejorar la adherencia, como los programas de pacientes, recordatorios, y otras formas de educación e inclusión del paciente en el control de su enfermedad¹⁶.

Al momento de considerar, según el concepto de T2T, el cambio de medicamento, debiéramos evaluar todas las otras posibles razones de la falta de efectividad, más allá de la pérdida de eficacia del medicamento, tales como la mala administración, poca adherencia, medicaciones concomitantes, creencias del paciente.

Por último, antes de considerar el cambio de tratamiento frente a una reactivación de la enfermedad, se deberían considerar alternativas tales como el agregado temporario

de otras medicaciones (AINEs, inyecciones intraarticulares, dosis bajas de corticoides, analgésicos, o un DMARsc si no lo estuviera tomando), con la idea de aumentar la persistencia con el medicamento actual, sin perjudicar al paciente.

Se requiere también más investigación para conocer mejor las razones de la baja persistencia de nuestros tratamientos, sus motivos, y las medidas para mejorarla, por lo que creemos que el concepto de T2P ayudara a acelerar esa investigación.

Por todo lo antedicho esperamos que de la misma mane-

ra que los reumatólogos hemos internalizado el concepto de T2T, debemos también fortalecer el concepto de T2P y el sostenimiento en el tiempo del blanco terapéutico alcanzado.

En los próximos meses un grupo de expertos en AR estaremos intentando sistematizar las acciones para la buena implementación del T2P.

Es por esta razón que consideramos que *treat to persist* (T2P) es una profundización del concepto de T2T, y que ambas estrategias deben jugar un rol primordial en el abordaje terapéutico de los pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:684-98.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international Task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
- Robinson PC, Taylor WJ. Time to treatment in rheumatoid arthritis: factors associated with time to treatment initiation and urgent triage assessment of general practitioner referrals. *J Clin Rheumatol* 2010;16:267-73
- Kyburz D, Gabay C, Michel BA, et al. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology* 2011;50:1106-10.
- Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:845-50.
- van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology* 2012;51:686-94.
- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-207526.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:65-9.
- Vermeer VM, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, Drossaers-Bakker KW, et al. Sustained Beneficial Effects of a Protocolized Treat-to-Target Strategy in Very Early Rheumatoid Arthritis: Three-Year Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort. *Arthritis Care Res* 2013;65:1219-26
- Aga AB, Lie E, Uhlig T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis* 2015;74:381-388.
- Solomon, DH, Reed G, Kremer JM, et al: Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis Rheumatol* DOI 10.1002/art.39098
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK: Severe functional declines, work disability, and increased mortality in studied over nine years seventy-five rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 1984;27:864-72
- Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C et al *Ann Rheum Dis* 2012;71:382-385.
- Blum MA, Koo D, Doshi JA (2011) Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther* 33(7):901-913
- Dalén J, Axel Svedbom A, Black CM, et al: Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-016-3423-5
- van den Bemt BJ, van Lankveld WG. How can we improve adherence to therapy by patients with rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):681.
- Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits: data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1150-5.
- Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):447-457.
- Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216624.

Posgrado en Medicamentos Biotecnológicos y Terapias Dirigidas

Universidad de Buenos Aires
Sociedad Argentina de Reumatología

POR LA PANDEMIA COVID-19

**Modalidad ONLINE
Edición 2020-2021**

52 docentes de la SAR y la UBA

Dirección: Enrique Soriano, Darío Scublinsky

INICIADO

Resolución UBA0031784/2017



UBA
Universidad
de Buenos Aires



 **SAR** | Sociedad Argentina
de Reumatología

Modalidad **ONLINE**

zoom

CURSO INTERNACIONAL **Biosimilares y genéricos** **en Reumatología**

Edición 2020-2021

Docentes: Soriano E, Mysler E, De la Vega M,
Scublinsky D, Babini A, Hoscht C,
Varas A, Berbotto G, entre otros.

Dirección: Babini A, Scublinsky D.

INICIO: OCTUBRE 2020

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



cartas de lectores / cartas al editor

La Revista Argentina de Reumatología, publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, ha seguido a lo largo de los años los avances de la especialidad en nuestro país y en el mundo. La revisión por pares (“peer review”), es uno de los pilares que la revista ha tenido en los últimos años editoriales y ha sido realizada por referentes en cada tema.

Para darle aún más interés y jerarquía a los trabajos publicados, consideramos apropiado la apertura a participar a otros profesionales que tengan opiniones o experiencias divergentes o que apoyen los trabajos publicados aportando una visión original o alguna información faltante y necesaria. Es por eso que evaluamos la necesidad de volver a dar impulso a las “Cartas al Editor”.

Las cartas al editor se consideran para publicación (sujetas a edición y resumen) siempre que no contengan material que haya sido enviado o publicado en otro lugar.

Las cartas aceptadas para su publicación en referencia a un artículo de la revista no deben exceder las 175 palabras (sin incluir las referencias), y deben recibirse dentro de las tres semanas posteriores a la publicación de dicha edición de la revista.

Las cartas que no estén relacionadas con un artículo de la revista no deben exceder las 300 palabras (sin incluir las referencias).

No se publican agradecimientos en esta sección.

Una carta puede tener hasta cinco referencias y una figura o tabla. Una carta puede ser firmada por hasta tres autores. La Revista publicará una única afiliación institucional o, si una afiliación institucional no está disponible, una dirección postal. Incluso si tiene múltiples afiliaciones, solo podrá incluir una.

Se deberán divulgar posibles conflictos de interés.

Para enviar una carta al editor se tendrán dos opciones: entrar a la página web de la revista <http://www.revistasar.org.ar/>, entrar a “Envío de Artículos”, y luego de logearse, marcar “Nuevo envío” y en la “Sección de la Revista” se deberá elegir: “Carta de Lectores”. También se dispondrá de un correo electrónico para envío de las Cartas al Editor en forma directa (revista@reumatologia.org.ar) y con copia al editor (darioscublinsky@yahoo.com.ar).

Se recibirá un acuse de recibo por correo electrónico del envío.

Esperamos poder contar con el valioso aporte de nuestros Lectores, Autores, Revisores y Miembros del Comité editorial para seguir construyendo una sección dinámica que continúe nutriendo la revista.

Revista Argentina de Reumatología

artículo original

Validación del índice ReXSPA (Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis) en pacientes con Artritis Psoriásica de la cohorte RAPSODIA

Carolina Isnardi, Fernando Dal Pra, Eduardo Scheines, Marina Fornaro, Osvaldo Cerda, Gustavo Citera, Emilce Schneeberger

Instituto de Rehabilitación Psicofísica (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis Psoriásica, Daño estructural, ReXSPA

Existen diversos índices capaces de valorar el daño radiográfico en pacientes con artritis psoriásica (APs), sin embargo la mayoría fueron creados para su uso en Artritis Reumatoidea y luego modificados para APs, por lo tanto no valoran lesiones características como la osteoproliferación. El objetivo de este estudio fue validar el Reductive X-Ray Score for Psoriatic Arthritis (ReXSPA), el cual fue recientemente desarrollado para su uso en cohortes observacionales.

Material y métodos: Estudio de corte transversal, en el cual se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad, en forma consecutiva, con diagnóstico de APs según criterios CASPAR. A todos los pacientes se les realizaron radiografías de manos y pies en proyección anteroposterior. Dos lectores ciegos para las características clínicas de los pacientes y previamente entrenados, analizaron las mismas por medio de los índices Sharp van der Heijde modificado para APs (SvdHmAPs) y ReXSPA. Se midió el tiempo empleado para la lectura de los índices radiográficos y para el cálculo de los mismos.

Resultados: Se incluyeron 66 pacientes, 50% mujeres, con tiempo de evolución de la APs mediano de 8 años (RIC: 4-14.3). 132 radiografías fueron evaluadas según los índices SvdHmAPs [m 35 (RIC: 16.3-72.5)] y el ReXSPA [m 22 (RIC: 7-46.3)]. El tiempo para la lectura radiográfica fue significativamente menor para ReXSPA comparado con SvdHmAPs [media 5.8 \pm 2.1 vs media 7.5 \pm 2.5 minutos, $p < 0.0001$], al igual que el tiempo para calcularlo [media 26.5 \pm 14.7 vs media 55.3 \pm 38.3 segundos, $p < 0.0001$]. La correlación entre estos últimos fue excelente (Rho: 0.93). En el análisis multivariado se observó asociación de ambos índices con el tiempo de evolución de la enfermedad y en el caso de ReXSPA también con la edad.

Conclusión: El índice ReXSPA ha demostrado validez y una excelente correlación con el índice SvdHmAPs, con menor tiempo para su lectura y cálculo. Evaluaciones longitudinales posteriores permitirán demostrar la validez de estos hallazgos.

ABSTRACT

Key words:

Psoriatic arthritis, Structural damage, ReXSPA

There are many scores available to measure radiographic joint damage in patients with Psoriatic Arthritis (PsA), but most of them were developed for Rheumatoid Arthritis and then modified for PsA. These scores do not evaluate juxtaarticular bone proliferation. The aim of our study was to validate the Reductive X-Ray Score for Psoriatic Arthritis (ReXSPA), which was recently developed to be used in observational cohorts.

Methods: A cross-sectional study was carried out. Consecutive patients ≥ 18 years old with

PsA according to CASPAR criteria were included. All patients underwent X-rays of the hands and feet in an anteroposterior view. Two blind readers for the clinical characteristics of the patients and previously trained, scored them by Sharp van der Heijde modified for PsA (PsA-SvdH) and ReXSPA indexes. Time to read and calculate both scores were measured.

Results: A total of 66 patients were included, half of them were female, median (m) disease duration of 8 years (IQR: 4-14.3). 132 X-Rays were scored according to PsA-SvdH [m 35 (IQR: 16.3-72.5)] and ReXSPA [m 22 (IQR: 7-46.3)]. Time to read was significantly shorter for ReXSPA than PsA-SvdH [mean 5.8±2.1 vs mean 7.5±2.5 minutes, $p<0.0001$], as well as, time to calculate them [mean 26.5±14.7 vs mean 55.3±38.3 seconds, $p<0.0001$]. The correlation between both indexes was excellent (Rho: 0.93). In the multivariate analysis, using both radiographic scores as dependent variable, association of each of the indices with disease duration was observed, and ReXSPA also had association with age.

Conclusion: The ReXSPA index has shown validity and a very good correlation with PsA-SvdH. It is quicker to read and to calculate than PsA-SvdH. Subsequent longitudinal evaluations will allow demonstrating the validity of these findings.

Introducción

La Artritis Psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria caracterizada por afectación articular periférica y axial, asociada al compromiso cutáneo, ungueal, dactilitis y entesitis.¹ Dada la heterogeneidad de sus signos y síntomas y las manifestaciones simultáneas en diversos órganos, se han propuesto diferentes modos de valorar la actividad de la enfermedad.

Una forma de evaluar su progresión y la eficacia del tratamiento, tanto en la práctica diaria como en ensayos clínicos es a través de la medición del daño radiográfico. El grupo de trabajo de la organización Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) define que los resultados del daño estructural se encuentran dentro del segundo anillo de las variables que deben ser consignadas en los ensayos clínicos, con el fin de optimizar los resultados.² Además, la presencia de daño radiográfico al momento del diagnóstico se asoció con mayor mortalidad.³

Característicamente, los pacientes con APs presentan una combinación de cambios óseos destructivos y proliferativos asociados a la inflamación de los sitios de entesis y sinovitis. Dentro del primer grupo se describen el pinzamiento del espacio articular y erosiones, que pueden progresar a la osteólisis. Mientras que en el segundo grupo se incluyen la formación de entesofitos, proliferación perióstica y de penachos y en casos avanzados, anquilosis ósea.^{1,4,5} A pesar que la anquilosis interfalángica, la osteólisis articular y la proliferación yuxtaarticular demostraron ser muy específicas de la APs, sólo la última pudo ser identificada como variable independiente asociada a la enfermedad, con un odds ratio (OR) de 4.6. Por esta razón, fue incluida dentro de los criterios CASPAR.⁶

Con el fin de poder estandarizar la progresión radiográfica se han utilizado diferentes índices, entre los que se destacan, el índice de Sharp modificado para APs (SmAPs)⁷, índice de Sharp/van der Heijde modificado para APs (SvdHmAPs)⁸,

índice de Steinbrocker modificado⁹ y el índice de Ratingen.¹⁰ Exceptuando este último, todos ellos fueron desarrollados primariamente para la evaluación de la Artritis Reumatoidea (AR) y posteriormente modificados para su uso en la APs.^{5,11} Sin embargo, estas enfermedades difieren en sus mecanismos fisiopatogénicos y en sus manifestaciones radiográficas. La APs se caracteriza por distribución asimétrica, menor frecuencia de osteopenia en banda, mayor compromiso de articulaciones distales y de penachos, presencia de cambios proliferativos, periostitis y anquilosis.¹²

Mientras que el índice de Steinbrocker modificado evalúa de forma combinada el compromiso de partes blandas y óseas, los índices SmAPs, SvdHmAPs y Ratingen valoran de manera independiente pinzamiento del espacio articular, presencia de erosiones y en el caso del último, proliferación y destrucción ósea.⁷⁻¹⁰ Entre ellos, el índice Steinbrocker requiere menor tiempo de lectura; sin embargo, presenta menor correlación interobservador y sensibilidad al cambio.¹¹ En ensayos clínicos, en los cuales la sensibilidad al cambio es muy importante, existe consenso en el uso de los índices SmAPs y SvdHmAPs¹³, siendo este último el más ampliamente utilizado.^{14,15} En un estudio comparativo de los cuatro índices radiográficos, Tillet y col.¹⁶ demostraron que SvdHmAPs es el más sensible al cambio, con un cambio mínimo detectable (CMD) de 1.2%, seguido por el SmAPs, método de Ratingen y Steinbrocker con CMD de 1.4%, 2.1% y 2.9%, respectivamente. Respecto a la respuesta mínima estandarizada, los SvdHmAPs y SmAPs mostraron una habilidad para detectar el cambio cercana a 0.8 (0.79 y 0.77), mientras que los índices de Steinbrocker y Ratingen 0.46 y 0.44, respectivamente.

Con el fin de optimizar el tiempo de lectura de las radiografías en grandes cohortes observacionales de pacientes con APs y para incluir en la evaluación radiográfica una lesión característica como la osteoproliferación; Tillett y col. desarrollaron el ReXSPA (Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis), el cual a diferencia de las 56 articulaciones exploradas mediante el índice SvdHmAPs, evalúa 22 articulaciones y valora la presencia de proliferación ósea en manos y

Figura 1. Lectura de Reductive X-ray Score for Psoritic Arthritis (ReXSPA)



Proliferación (P) del score de Ratingen

0 = normal

1 = proliferación medida desde la superficie ósea original de 1-2mm o crecimiento óseo claramente identificable sin exceder el 25% del diámetro original del hueso

2 = proliferación ósea de 2-3 mm o crecimiento óseo entre el 25-50%

3 = proliferación ósea de >3 mm o crecimiento óseo entre el >50%

Score de proliferación 36 puntos

Score total 234 puntos

Erosión (E) del score de Sharp/van der Heijde

0 = sin erosión

1 = erosión discreta

2 = erosión grande sin sobrepasar la línea media

3 = erosión grande que sobrepasa la línea media

4 = combinación de las previas

5 = combinación de las previas

Score de erosión 110 puntos

Pinzamiento (N) del score de Sharp/van der Heijde

0 = normal

1 = pinzamiento asimétrico mínimo, con pérdida de la luz hasta un máximo del 25%

2 = pinzamiento definitivo, con pérdida de la luz de hasta un 50%

3 = pinzamiento definitivo, con pérdida de la luz entre 50 -99% o subluxación

4 = ausencia de luz articular, presunción de anquilosis, o subluxación completa

Score de pinzamiento 88 puntos

Las 6 articulaciones de la mano se evalúan bilateralmente identificando la presencia de proliferación ósea, erosiones y pinzamiento de la luz articular, según la escala correspondiente. Valor parcial en manos: 0-144. A nivel de los pies se identifica la presencia de erosiones y pinzamiento de la luz articular en las 5 articulaciones metatarsofalángeas bilateralmente. Valor parcial en pies: 0-90. Valor total del ReXSPA: 0-234.

erosiones y pinzamiento de la luz articular en manos y pies. El mismo ha demostrado una muy buena correlación con el SvdHmAPs (0.88).¹⁷

El objetivo de este trabajo fue validar el índice ReXSPA en una cohorte de pacientes con APs.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, en el que se incluyeron pacientes consecutivos ≥ 18 años de edad, de sexo masculino y femenino, pertenecientes a la cohorte RAPSODIA (Registro de Artritis Psoriásica del IREP Argentina), con diagnóstico de APs según criterios CASPAR.¹⁸

Se consignaron datos sociodemográficos, la presencia de comorbilidades y características de la enfermedad. La APs se clasificó según Moll y Wright¹⁹ y según el compromiso periférico, axial o mixto. Se evaluó la actividad de la enfermedad identificando la intensidad y duración de la rigidez matinal, dolor, actividad de la enfermedad según el paciente y el médico por medio de escala visual numérica (EVN), recuento articular de 66 articulaciones tumefactas y 68 dolorosas.^{20,21} Se constató la presencia de dactilitis²², de entesitis por medio de MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score)²³ y de psoriasis cutánea utilizando los índices PASI (Psoriasis Severity Index)²⁴. Se registraron los valores de eritrosedimentación (ERS) en mm/h y proteína C reactiva (PCR) en mg/dl correspondientes a la visita. Se administraron los autocuestionarios para valorar capacidad funcional, HAQ-A (Health Assessment Questionnaire-Argentinean version)²⁵ y calidad de vida, PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life)²⁶ y DLQI (Dermatology Life Quality Index).²⁷ Se calcularon los índices compuestos: DAS28 (Disease Activity Score-28)²⁸ y DAPSA (Disease Activity Psoriatic Arthritis) PCR²⁹ y ERS³⁰ y CPDAI (Composite Psoriatic Arthritis Disease Activity Index)³¹ y se valoró la presencia de MDA (Minimal Disease Activity).³²

En el marco del control anual de pacientes con APs de la cohorte RAPSODIA, a todos los pacientes se les realizaron radiografías convencionales de manos y pies bilaterales en proyección anteroposterior dentro de un periodo comprendido entre las dos semanas antes o dos semanas después de la valoración clínica. Las mismas fueron realizadas en el servicio de imágenes del Instituto de Rehabilitación Psicosfísica mediante el equipo Dinar 500 MA 125Kv alta frecuencia, Dinan SA. Dos médicos reumatólogos con vasta experiencia en la lectura radiográfica, 20 y 15 años respectivamente (DPF, SE), ciegos para las características clínicas del paciente, previamente entrenados en la lectura de los índices SvdHmAPs y ReXSPA analizaron las mismas por medio de ambos métodos. El entrenamiento consistió en 3 sesiones de lectura conjunta de radiografías utilizando ambos métodos, identificando posibles problemáticas y puesta en común de conceptos. Siete pares de radiografías fueron evaluadas por ambos lectores para calcular la correlación interobservador. Posteriormente, para evaluar la correlación intraobservador, 10 pares de radiografías de manos y pies fueron re-leídas por ambos observadores con un intervalo de 10 días. Se midió

el tiempo necesario para leer las radiografías y calcular los índices.

A través del índice ReXSPA se explora la presencia de proliferación ósea, erosiones y pinzamiento de la luz articular en seis articulaciones de las manos bilateralmente: 1° interfalángica (IF), 2° metacarpofalángica (MCF), 2° interfalángica proximal (IFP), 2° y 5° interfalángica distal (IFD) y radiocarpiana (RC). Simultáneamente, valora el compromiso erosivo y pinzamiento en las articulaciones metatarsofalángicas (MTF). Para ello, se utilizan las escalas de erosión y pinzamiento del índice SvdHmAPs y la de proliferación ósea del índice de Ratingen. Luego de la suma lineal de todos sus componentes, se obtiene un valor total, cuyo rango es del 0 (sin compromiso) al 234 (máximo compromiso posible). (Figura 1)¹⁷

Para el análisis estadístico, se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron en medianas y rango intercuartilo (RIC) o bien como medias con su correspondiente desvío estándar (\pm DS) y las categóricas en frecuencia y porcentaje. Se calculó la correlación intra e interobservador mediante coeficiente de correlación interclase (CCI). Además, para identificar la relación entre la magnitud de la diferencias entre las mediciones del índice ReXSPA por ambos lectores y el cambio medio, se representó la misma mediante gráficos de Bland-Altman y se calcularon el error estándar de la media (EEM) y la menor diferencia detectable (MMD) [$1.96 * \sqrt{2} * EEM$]. La correlación de los índices SvdHmAPs y ReXSPA y entre ellos y diferentes variables continuas sociodemográficas y clínicas de enfermedad fue realizada mediante el método de Spearman. Para valorar la asociación entre los índices radiográficos y variables categóricas se utilizó prueba de T de Student o ANOVA según corresponda con test de Levene para homogeneidad de varianzas. Se compararon los tiempos necesarios para la lectura y el cálculo de los índices radiográficos. Finalmente, utilizando ambos índices como variables dependientes, se llevaron a cabo distintos modelos de regresión lineal múltiple, incluyendo como variables independientes aquellas que en el análisis univariado presentaron una significancia estadística < 0.1 . Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo. Los análisis se llevaron a cabo mediante el programa SPSS versión 23.

Resultados

Se incluyeron 66 pacientes, 50% eran mujeres, con una edad mediana (m) de 56 años (RIC: 43-62,3) y el tiempo mediano de evolución de la APs fue 8 años (RIC: 4-14,3). La m actividad de la enfermedad valorada por DAPSA-PCR fue 20 (RIC: 11,5-27). El resto de las características basales de la población se describen en la **Tabla I**.

Ciento treinta y dos radiografías fueron evaluadas según los índices SvdHmAPs y ReXSPA. La correlación interobservador fue > 0.9 para ambos índices (CCI SvdHmAPs: 0.94 y ReXSPA: 0.97, al igual que lo observado en la correlación intraobservador (CCI Lector 1 SvdHmAPs: 0.97 y ReXSPA: 0.99 y

Tabla 1. Características basales de la población

Variables	Pacientes con APs n=66
Edad (años) m (RIC)	56 (43-62.3)
Mujeres n (%)	33 (50)
Tiempo de evolución APs (años) m (RIC)	8 (4-14.3)
Tiempo de evolución psoriasis (años) m (RIC)	21 (11-32.5)
Compromiso periférico puro n (%)	38 (57.6)
Compromiso mixto n (%)	28 (42.4)
Articulaciones tumefactas m (RIC)	2 (2-5)
Articulaciones dolorosas m (RIC)	4 (2-7)
HAQ-A m (RIC)	0.88 (0.3-1.2)
DAPSA-PCR m (RIC)	20 (11.5-27)
DAPSA-ERS m (RIC)	16.5 (9.2-25.7)
CPDAI m (RIC)	5 (3-9)
MDA n (%)	8 (15.1)
Dactilitis n (%)	11 (16.7)
Entesitis (MASES≥1) n (%)	14 (21.2)
PASI m (RIC)	1.3 (0.5-4.8)
PsAQoL m (RIC)	6 (1-12)
DLQI m (RIC)	1 (0-6)
Tratamiento con FAME-c n (%)	42 (63.6)
Tratamiento con FAME-b n (%)	17 (25.8)

n: número; m: mediana; RIC: Rango intercuartilo; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean version; DAPSA: Disease Activity Psoriatic Arthritis; ERS: Eritrosedimentación; PCR: Proteína C reactiva; CPDAI: Composite Psoriatic Arthritis Disease Activity Index; MDA: Minimal Disease Activity; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score; PASI: Psoriasis Severity Index; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FAME-c: Fármaco modificador de la enfermedad convencional; FAME-b: Fármaco modificador de la enfermedad biológico

CCI Lector 2 SvdHmAPs: 0.99 y ReXSPA: 0.99). El daño radiográfico evaluado por el índice SvdHmAPs presentó un valor m 35 (RIC: 16.3-72.5) y el ReXSPA m 22 (RIC: 7-46.3). La correlación entre ellos fue muy buena, tanto para el índice total (Rho: 0.93), como para sus componentes (Erosión Rho: 0.89 y Pinzamiento articular Rho: 0.93) (**Gráfico 1**).

La diferencia media entre los valores del índice ReXSPA obtenidos por ambos lectores en los siete pares radiográficos utilizados para analizar la correlación interobservador fue 6 y su relación con la media de la diferencia se aprecia en el gráfico de Bland-Altman (**Gráfico 2**). La MDD en el índice ReXSPA fue 14.7.

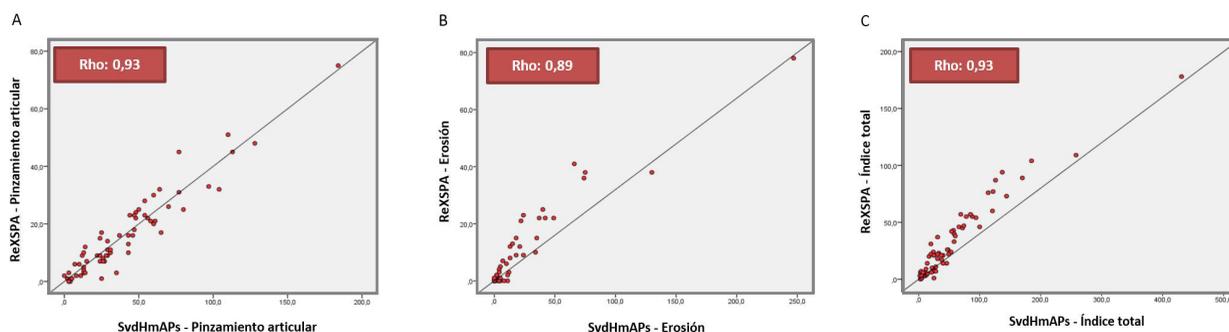
El tiempo necesario para la lectura de las radiografías fue significativamente menor utilizando el índice ReXSPA en comparación con SvdHmAPs [media 5.8±2.1 vs media 7.5±2.5 minutos, p<0.0001]. Resultados similares se observaron al comparar el tiempo para calcularlos [media 26.5±14.7 vs media 55.3±38.3 segundos, p<0.0001].

Ambos índices correlacionaron de manera regular con la edad del paciente (SvdHmAPs Rho: 0.472, ReXSPA Rho: 0.618) y con el tiempo de evolución de la enfermedad (SvdHmAPs Rho: 0.336, ReXSPA Rho: 0.366), mientras que con la actividad de la enfermedad y la capacidad funcional la correlación fue pobre (**Tabla 2**). Tampoco se encontró asociación entre el daño radiográfico valorado por ambos índices y el sexo, la presencia de dactilitis, entesitis, el uso de agentes biológicos y el estado de MDA (**Tabla 3**). Finalmente, en el análisis multivariado, utilizando como variables dependientes los valores totales de los índices ReXSPA y SvdHmAPs, se observó asociación de ambos índices con el tiempo de evolución de la enfermedad y en el caso de ReXSPA también con la edad. (**Tabla 4**)

Discusión

El índice ReXSPA ha demostrado buena validez de criterio y excelente correlación con el SvdHmAPs, actual gold

Gráfico 1. Correlación entre los índices radiográficos Sharp van der Heijde modificado para APs y ReXSPA



Correlación entre los índices SvdHmAPs y ReXSPA. Se muestra la correlación entre sus componentes parciales: Pinzamiento articular (A) y Erosión (B), e índice total (C).

Gráfico 2. Correlación interobservador índice ReXSPA (n=7)

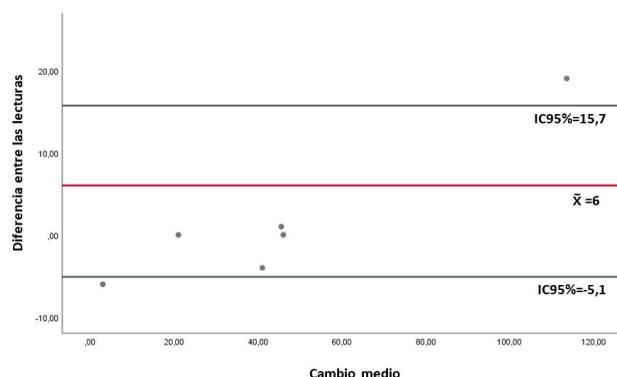


Gráfico de Bland-Altman que representan la relación entre la magnitud de las diferencias entre las mediciones del índice ReXSPA de ambos lectores y el cambio medio de los mismos. El error estándar de la media fue 5.3 y la menor diferencia detectable 14,7. La línea roja representa la diferencia media y las negras el intervalo de confianza del 95% de la media.

Tabla 2. Correlación entre el daño radiográfico medido por los índices ReXSPA y Sharp van der Heijde modificado para APs y diferentes variables sociodemográficas y clínicas

	SvdHmAPs n=66 Rho	p	ReXSPA n=66 Rho	p
Edad	0.472	0.0001	0.618	0.0001
Tiempo evolución APs desde el inicio de los síntomas	0.385	0.002	0.410	0.001
Tiempo evolución APs desde el diagnóstico	0.336	0.006	0.366	0.003
DAPSA-ERS	0.216	0.081	0.171	0.170
DAPSA-PCR	0.202	0.104	0.156	0.210
CPDAI	0.052	0.710	-0.055	0.696
HAQ-A	0.164	0.191	0.136	0.279
PsAQoL	-0.098	0.436	-0.121	0.335

Referencias: ReXSPA: Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis; SvdHmAPs: Sharp van der Heijde modificado para APs; APs: Artritis Psoriásica; Rho de Spearman; DAPSA: Disease Activity Psoriatic Arthritis, ERS: Eritrosedimentación, PCR: Proteína C reactiva, CPDAI: Composite Psoriatic Arthritis Disease Activity Index, HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean version, PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life

Tabla 3. Asociación entre el daño radiográfico medido por los índices ReXSPA y Sharp van der Heijde modificado para APs y diferentes variables sociodemográficas y clínicas

		ReXSPA		SvdHmAPs	
		X [±]	p	X [±]	p
Sexo femenino	Si	31.8±30.2	0.834	56±57.9	0.890
	NO	33.5±36.4		58.4±78.4	
Dactilitis	Si	45.8±29.7	0.420	68.8±49.2	0.730
	NO	31.8±33.4		56.4±69.7	
Entesitis (MASES>1)	Si	30.2±28.6	0.505	50.7±53.2	0.385
	NO	35.8±38.6		65.5±84.2	
MDA	Si	28.5±34.3	0.809	56±84.33	0.890
	NO	31.3±28.9		53.2±46	
FAME-b	Si	44.2±36	0.095	77.2±67.3	0.177
	NO	28.4±31.9		50.6±69.3	

Referencias: X: media; ReXSPA: Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis; SvdHmAPs: Sharp van der Heijde modificado para APs; APs: Artritis Psoriásica; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score, MDA: Minimal Disease Activity, FAME-b: Fármaco modificador de la enfermedad-biológico

standard para la evaluación radiográfica en la APs. Además, el uso de este índice permitió disminuir más de un 30% el tiempo necesario para leer las radiografías de los pacientes con APs, permitiendo leer aproximadamente dos juegos de radiografías extra por hora de lectura. Esto último, es particularmente importante en cohortes observacionales con un gran número de pacientes.

Como era de esperar, los pacientes con mayor duración de la enfermedad presentaron mayor daño radiográfico acumulado medido por ambos índices. Resultados similares han sido reportados por otras cohortes observacionales. Por ejemplo, en un estudio de la cohorte de Toronto en el que se incluyeron 655 pacientes con APs, la única variable que se asoció a mayor compromiso radiográfico fue el tiempo de evolución de la artritis con un OR de 0.97 por año.³³ Luego de 5 años de seguimiento, el registro de APs temprana de Suecia reportó un aumento significativo del 240% del índice de Ratingen desde el basal y solo un 29% no tenían daño radiográfico.³⁴

Otro punto a destacar sobre el ReXSPA, es la inclusión de un hallazgo característico de la APs, como la “proliferación ósea”. Si bien el desarrollo de sindesmofitos es habitualmente evaluado en pacientes con compromiso axial a través de índices como el mSASSS³⁵, no sucede lo mismo con la presencia de entesofitos en articulaciones periféricas. La escasez de estudios que analicen de manera longitudinal el daño radiográfico asociado a la neoformación ósea y como la misma puede ser modificada por los diferentes tratamientos disponibles, es reconocida como una de las principales necesidades insatisfechas en este grupo de pacientes.³⁶ Hasta la actualidad solo se contaba con un único índice que valore este aspecto, el Ratingen, pero el mismo, como mencionamos anteriormente, ha demostrado baja sensibilidad al cambio en comparación con el SvdHmAPs.^{16,37} En relación a este punto, Antony y col. estudiaron la progresión radiográfica de pacientes con APs luego del inicio del tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa utilizando los índices ReXSPA y SvdHmAPs. Ambos índices demostraron ser capaces de detectar el cambio, con una respuesta media estandarizada de 0.87 y 0.92, respectivamente. En el caso del ReXSPA el cambio mínimo detectable fue 2.14, que representa al 0.91% del valor total, mientras que en el SvdHmAPs fue de 4.09 (0.77%). Sin embargo, el primero presentó menor sensibilidad al cambio que el segundo. Esto probablemente se deba a que el ReXSPA fue diseñado para identificar un 90% del cambio detectado con el SvdHmAPs con un menor número de articulaciones y en este trabajo el poder del mismo se calculó en base al SvdHmAPs, siendo el número de pacientes incluidos bajo para detectar sensibilidad al cambio con el ReXSPA.^{17,38}

Recientemente, Salaffi y col. desarrollaron por consenso entre imagenólogos especialistas en patología musculoesquelética y reumatólogos una forma simplificada de calcular el índice Ratingen, al cual llamaron Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score (SPARS). A diferencia del original, puntúa la presencia de lesiones como pinzamiento de la luz

Tabla 4. Asociación entre el daño radiográfico medido por los índices ReXSPA y Sharp van der Heijde modificado para APs y diferentes variables sociodemográficas y clínicas. Análisis multivariado.

Variable	B	Intervalo de confianza 95%		β
		Inferior	Superior	
Edad	0.856	0.269	1.444	0.330
Sexo	3.829	-9.820	17.479	0.058
Tiempo de evolución APs	1.366	0.598	2.135	0.390
HAQ-A	4.664	-7.249	16.577	0.084
Variable dependiente: ReXSPA				
Variable	B	Intervalo de confianza 95%		β
		Inferior	Superior	
Edad	0.843	-0.454	2.141	0.157
Sexo	7.403	-22.733	37.539	0.054
Tiempo de evolución APs	3.067	1.371	4.764	0.423
HAQ-A	16.807	-9.495	43.110	0.146
Variable dependiente: SvdHmAPs				

Referencias: ReXSPA: Reductive X-ray Score for Psoriatic Arthritis; SvdHmAPs: Sharp van der Heijde modificado para APs; APs: Artritis Psoriásica; HAQ-A: Health Assessment Questionnaire-Argentinean version

articular, erosión y proliferación ósea (presente=1 o ausente = 0), obteniendo un valor total del 0 al 120. Si bien este índice ha demostrado buena validez de constructo, reproducibilidad y factibilidad (corto tiempo de lectura) en un estudio preliminar, creemos que su uso se limitaría a pacientes con APs temprana o a pacientes con leve compromiso radiográfico ya que al no graduar la severidad de las lesiones, es probable que presente alto efecto techo y baja sensibilidad al cambio.³⁹

En los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas que permiten evaluar la neoformación ósea con mayor eficacia, como la microtomografía (high-resolution peripheral quantitative computer tomography, HR-pQCT) o la tomografía computada de alta resolución (TACAR).⁴⁰ Un estudio que analiza el impacto de Secukinumab en pacientes con APs con enfermedad establecida, identificó mediante HR-pQCT que el 89% de ellos presentaban basalmente entesofitos en la segunda y/o tercera articulación MCF.⁴¹ En una cohorte de pacientes que iniciaban tratamiento con Adalimumab, se valoró la presencia de proliferación ósea en manos de pacientes con APs establecida mediante TACAR y radiografía convencional, encontrando que las articulaciones mayormente afectadas eran las IFD, seguidas por las MCF. El acuerdo entre ambos métodos fue del 88%, sin embargo la radiografía presentó una sensibilidad baja (26%) para la detección de neoformación ósea en comparación con TACAR.⁴² El acceso a este tipo de instrumentos es escaso y desafortunadamente, aún no se han desarrollado índices globalmente validados para la exploración de proliferación ósea. Además, antes de generalizar la aplicación de estas técnicas en grandes cohortes de pacientes habrá que valorar si el beneficio de aumentar la capacidad de detección de estas lesiones supera al riesgo por la mayor radiación a la que se exponen a los pacientes.^{43,44}

Por otro lado, el remodelado óseo periarticular es una característica que no es patognomónica de la APs, sino que está presente en otras patologías como la osteoartritis (OA).⁴⁵ Los osteofitos, al igual que los entesofitos, predominan en las articulaciones IFD, siendo esta otra razón por la cual es difícil diferenciarlos.^{42,46} A nivel de las articulaciones MCF parecería haber algunas diferencias entre estas enfermedades. Según un estudio realizado con HR-pQCT, las espículas óseas son más frecuentes en las 2° y 3° MCF en ambos grupos, pero en el caso de la OA predominan en los compartimentos palmar y dorsal, mientras que el compartimento radial es más frecuentemente afectado por la APs. La distribución del daño en esta última es más difusa, pudiendo formar en la base de la falange proximal una corona ósea.⁴⁷ Las similitudes que presentan estas patologías y la superposición de daño degenerativo e inflamatorio en pacientes con APs, sobre todo en los más añosos, sumado a la incapacidad del método radiográfico para diferenciar las lesiones proliferativas, explicaría la asociación que encontramos en este estudio entre la edad del paciente y el valor del ReXSPA. Es importante tener en cuenta que a través de este índice se evalúan 6 articulaciones en manos, de las cuales 3 son IFD.

Como fortalezas de este estudio, cabe destacar que es el primero en validar el índice ReXSPA, en otra cohorte de pacientes con APs, luego del desarrollo del mismo por el grupo de Bath. Otro punto importante es la vasta experiencia de los lectores que participaron y la buena reproducibilidad intra e interobservador. Dentro de las limitaciones, el uso de radiografías convencionales y no digitalizadas pudo haber afectado la sensibilidad en la visualización de las lesiones radiográficas. Por otro lado, el diseño transversal de este estudio no permite evaluar el desempeño del ReXSPA en forma longitudinal, así como tampoco los efectos del tratamiento en las variaciones del mismo.

Conclusiones

El índice ReXSPA ha demostrado validez de criterio y una excelente correlación con el índice SvdHmAPs, con menor tiempo para la lectura y el cálculo. Además tiene la ventaja de incluir en su evaluación la presencia de proliferación ósea. Evaluaciones posteriores permitirán confirmar la validez de estos hallazgos y eventualmente estimar su sensibilidad al cambio.

BIBLIOGRAFÍA

- Maldonado Coco J, Citera G. Reumatología. 1era edición. Capítulo 33. Pág. 462-77.
- Orbai A, de Wit M, Mease P, Shea J, Gossec L, Leung Y, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76(4):673-80.
- Gladman D, Farewell V, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1103-10.
- Sudol-Szopinska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracon G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. *J Ultrason* 2016;16(64):65-77.

5. van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman D. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II):ii61-ii64.
6. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
7. Sharp J, Bluhm G, Brook A, Brower A, Corbett M, Decker J, et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28(1):6-24.
8. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000;27(1):261-3.
9. Rahman P, Gladman D, Cook R, Zhou Y, Young G, Salonen D. Radiological assessment in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37(7):760-5.
10. Wassenberg S, Fischer-Kahle V, Herborn G, Rau R. A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2001;60(3):156-66.
11. Wassenberg S. Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(Suppl. 93):S55-9.
12. Salaffi F, Carotti M, Beci G, Di Carlo M, Giovagnoni A. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Radiol Med* 2019;124(11):1071-86.
13. Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(5):1167-70.
14. Antoni C, Krueger G, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1150-57.
15. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger G, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1689-1694.
16. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, Robinson G, Sengupta R, Korendowych E, et al. Feasibility, reliability and sensitivity to change of four radiographic scoring methods in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2014;66(2):311-7.
17. Tillett W, Shaddick G, Jadon D, Robinson G, Korendowych E, McHuch N. Novel Composite Radiographic Score for Longitudinal Observational Studies of Psoriatic Arthritis: A Proof-of-concept Study. *J Rheumatol* 2016;43(2):367-70.
18. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
19. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
20. Healy P, Helliwell P. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol* 2007;34(6):1302-6.
21. Deandrade JR, Casagrande PA. A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965;8:302-34.
22. Duarte-García A, Leung YY, Coates LC, Beaton D, Christensen R, Craig ET, et al. Endorsement of the 66/68 Joint Count for the Measurement of Musculoskeletal Disease Activity: OMERACT 2018 Psoriatic Arthritis Workshop Report. *J Rheumatol* 2019;46(8):996-1005.
23. Healy P, Helliwell P. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J Rheumatol* 2007;34(6):1302-6.
24. Heuft-Dorenbosch L, Spooenberg A, van Tubergen A, Landewe R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2):127-32.
25. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157(4):238-44.
26. Citera G, Arriola M, Maldonado-Cocco J, Rosemffet M, Sánchez M, Goñi M, et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol* 2004;10(3):110-5.
27. McKenna S, Doward L, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale D. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(2):162-9.
28. Finlay A, Khan G. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
29. Prevoe MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8.
30. Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, Gschnait F, Smolen J. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(2):148-55.
31. Coronel Ale AL, Schneeberger EE, Cerda OL, Zaffarana C, Fornaro MN, Landi M, et al. Disease Activity in Psoriatic Arthritis-ESR Index Maybe a Valid Tool to Evaluate Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis When CRP Is Not Available. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(suppl 10).
32. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates L, Veale J. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):272-7.
33. Coates L, Fransen J, Helliwell P. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):48-53.
34. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(4):478-81.
35. Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis Registry 5-year Followup: Substantial Radiographic Progression Mainly in Men with High Disease Activity and Development of Dactylitis. *J Rheumatol* 2015;42(11):2110-7.
36. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):127-9.
37. Winthrop KL, Strand V, van der Heijde DM, Mease PJ, Crow MK, Weinblatt M, et al. The unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2016. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4 Suppl 98):69-76.
38. van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther* 2020;22(1):18
39. Antony A, Allard A, Shaddick G, Jadon D, Cavill C, Korendowych E, et al. Ability of the reductive x-ray score for psoriatic arthritis (REXSPA) to detect change in an observational cohort of patients with PsA. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Supl):1578-9.
40. Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Luchetti MM, Ceccarelli L, et al. Preliminary validation of the Simplified Psoriatic Arthritis Radiographic Score (SPARS). *Skeletal Radiol* 2019;48(7):1033-41.
41. Marchesoni A, Caporali R, Lubrano E. Clinical implications of peripheral new bone formation in psoriatic arthritis: a literature-based review. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(2):310-7.
42. Kampylafka E, d'Oliveira I, Linz C, Lerchen V, Stemmler F, Simon D, et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):153.
43. Poggenberg RP, Bird P, Boonen A, Wiell C, Pedersen SJ, Sørensen IJ, et al. Pattern of bone erosion and bone proliferation in psoriatic arthritis hands: a high-resolution computed tomography and radiography follow-up study during adalimumab therapy. *Scand J Rheumatol* 2014;43(3):202-8.
44. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/reducing-radiation-medical-x-rays>.
45. Burghardt AJ, Buie HR, Laib A, Majumdar S, Boyd SK. Reproducibility of direct quantitative measures of cortical bone microarchitecture of the distal radius and tibia by HR-pQCT. *Bone* 2010;47(3):519-28.
46. Kallman DA, Wigley FM, Scott WW Jr, Hochberg MC, Tobin JD. New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand. Reliability for determining prevalence and progression. *Arthritis Rheum* 1989;32(12):1584-91.
47. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1328-33.
48. Finzel S, Sahinbegovic E, Kocijan R, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Inflammatory bone spur formation in psoriatic arthritis is different from bone spur formation in hand osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(11):2968-75.

artículo original

Asociación entre Artritis Reumatoidea y otras enfermedades autoinmunes

Eliana Rebeca Serrano¹, Silvana Karina Pérez¹, Juan Manuel Bande¹, Sosa, Julia Sosa¹, María Paula Kohan¹, María Julia Santa Cruz¹, María Alejandra Medina¹, Diana Silvia Klajn¹, José Ángel¹, Mariana Benegas², Etel Saturanski², Rosana Quintana³, Bernardo Pons-Estel³, Dora Pereira⁴, Analía Dellepiane⁵, Rodrigo⁶, María de los Ángeles Correa⁷, Gustavo Citera⁷, Mónica Sacnum⁸, Claudia Hartvig⁸, Julia Demarchi⁹, Guillermo Bartel⁹, Andrea Gómez⁹, Karin Kirmayr¹⁰, José Luis Velasco Zamora¹¹, Yamila Chichotky¹¹, María Marta Salazar¹², Oscar Rillo¹², Analía Bohr¹³, Adriana Pérez Dávila¹³, Hugo Najera¹⁴, Jearmany René Chuquimia¹⁴, Anastasia Secco¹⁴, Alejandro Martínez¹⁵, Emilio Buschiazzo¹⁶, Vicente Juárez¹⁶, Laura Raiti¹⁷, Vanesa Cruzat¹⁷, Andrea Smichowski¹⁸, Gustavo Casado¹⁸, David Zelaya¹⁹, Damaris Álvarez¹⁹, Eduardo Mario Kerzberg¹⁹, Javier Rosa²⁰, María Victoria García²⁰, Cinthya Retamozo²¹, Ana Carolina Costi²², Claudia Pena²², Hernán Maldonado Ficco²³, Silvia Beatriz Papisidero¹

¹ Hospital General de Agudos Dr. E. Tornú (CABA); ² Sanatorio Dr. Julio Méndez (CABA); ³ Sanatorio Parque S.A., (Rosario-Santa Fe); ⁴ Hospital Ricardo Gutiérrez de La Plata (Bs. As.); ⁵ CEMEC, (Casilda- Santa Fe); ⁶ Hospital Italiano de la Plata (Bs. As.); ⁷ Instituto de Rehabilitación Psicofísica (CABA); ⁸ Hospital Provincial de Rosario (Santa Fe) ⁹ Hospital Británico (CABA); ¹⁰ Sanatorio San Carlos (Bariloche-Río Negro); ¹¹ Reumatología al Sur (Berazategui-Bs. As.); ¹² Hospital Pirovano (CABA) ¹³ Hospital de Rehabilitación M. Rocca (CABA); ¹⁴ Hospital Bernardino Rivadavia (CABA); ¹⁵ Hospital Dr. Raúl F. Larcade (Bs. As.); ¹⁶ Hospital Sr. del Milagro (Salta); ¹⁷ Clínica Bessone (Bs. As.); ¹⁸ Hospital Militar Central (CABA); ¹⁹ Hospital Ramos Mejía (CABA); ²⁰ Hospital Italiano de Bs. As. (CABA); ²¹ CEDYR (Orán - Salta); ²² Hospital San Martín de la Plata (Bs. As.); ²³ Hospital San Antonio de Padua (Río Cuarto - Córdoba)

RESUMEN

Palabras clave:

Artritis reumatoidea; enfermedades autoinmunes; comorbilidades autoinmunes.

Objetivos: Determinar la frecuencia de enfermedades autoinmunes (EAI) en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) y comparar la frecuencia de EAI entre pacientes con AR y sin AR ni otra EAI reumatológica.

Material y Métodos: Estudio multicéntrico, observacional, analítico, retrospectivo. Se incluyeron pacientes consecutivos con AR (ACR/EULAR 2010) y como grupo control pacientes con diagnóstico inicial de Osteoartritis primaria (OA).

Resultados: Se incluyeron 1549 pacientes: 831 con AR (84% mujeres, edad media 55.2 años [DE 13.6]) y 718 con OA (82% mujeres, edad media 67 años [DE 11.1]). La frecuencia de EAI en el grupo AR fue del 22% (n=183). Estos presentaron mayor frecuencia de EAI reumatológicas (9.4 vs 3.3%, p< 0.001), y menor frecuencia de EAI no reumatológicas que aquellos con OA (15.3 vs 20.5, p= 0.007). La EAI reumatológica más prevalente fue el Síndrome de Sjögren, el cual fue más frecuente en el grupo AR (87.2 vs 29.2%, p< 0,001). La frecuencia de EAI reumatológicas en los pacientes con AR fue mayor en la forma erosiva (11 vs 6.8%, p=0.048).

Conclusión: La frecuencia de EAI en los pacientes con AR fue del 22%, en quienes predominaron las de etiología reumatológica mientras que, las no reumatológicas predominaron en pacientes con OA.

ABSTRACT

Key words:

Rheumatoid arthritis; autoimmune diseases; autoimmune comorbidities

Autor correspondiente:

Eliana Rebeca Serrano M.D.

Corrientes 5067, 7° 28, Villa Crespo (CABA)

CP: C1414AJD

elianaserrano87@gmail.com

Objectives: To determine the frequency of autoimmune diseases (AID) in Rheumatoid Arthritis (RA) patients and to compare this frequency between patients with and without RA or other rheumatologic AID.

Methods: Multicenter, observational, analytical, retrospective study. Consecutive patients with diagnosis of RA (ACR/EULAR 2010) were included. Patients with initial diagnosis of primary osteoarthritis (OA) were used as control group.

Results: A total of 1549 patients were included: 831 RA (84% women, mean age 55.2 [\pm 13.6]) and 718 OA (82% women, mean age 67 [\pm 11.1]). The frequency of AID in the RA group was 22% (n=183). RA patients showed higher frequency of rheumatologic AID (9.4 vs 3.3%, $p < 0.001$), and lower frequency of non-rheumatologic AID than OA patients (15.3 vs 20.5%, $p = 0.007$). The most prevalent rheumatic AID was Sjögren's Syndrome, which was more frequent in the AR group (87.2 vs 29.2%, $p < 0.001$). The frequency of rheumatologic AID in RA patients was higher in those with erosive RA (11 vs 6.8%, $p = 0.048$).

Conclusion: The frequency of AID in RA patients was 22%. Rheumatologic AID were more frequent in RA patients, whereas non-rheumatologic AID prevailed in OA patients.

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune (AI) sistémica crónica caracterizada por el compromiso de pequeñas y grandes articulaciones. Su fisiopatología es multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales.¹

Se ha descrito su asociación con otras enfermedades AI, conocidas como un grupo de patologías crónicas asociadas a la pérdida de tolerancia inmunológica a auto-antígenos. Las mismas constituyen un espectro de síndromes que pueden estar dirigidos a órganos específicos o bien generar un compromiso sistémico. Asimismo, la asociación entre el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o HLA del inglés human leukocyte antigen) y otros genes de susceptibilidad para la AR son compartidos por otras enfermedades AI.^{1,2,3}

Los datos clínicos sobre las asociaciones entre enfermedades AI han derivado predominantemente de evidencia anecdótica o de pequeños estudios. A pesar de la necesidad de más investigaciones epidemiológicas basadas en esta temática, la percepción clínica común es que las enfermedades AI tienden a coexistir ya sea en un mismo individuo o en sus familiares, y el concepto de diátesis autoinmune es ampliamente aceptado.^{4,5}

Diversos estudios describieron la asociación familiar de AR con otras enfermedades AI, sobre todo en aquellas no reumatológicas.^{1,6}

En un estudio estadounidense, Simón T. et al., compararon la prevalencia de enfermedades AI en pacientes con AR vs osteoartritis (OA), y encontraron que las mismas fueron más frecuentes en quienes padecían AR.⁷

Recientemente en otro estudio, Emamifar A. et al., determinaron la prevalencia de diferentes comorbilidades en pacientes con AR, incluidas las enfermedades AI, y encontraron que la diabetes tipo 1 y el síndrome de Sjögren fueron las enfermedades AI más prevalentes.⁸

En Argentina, Crow C. et al., realizaron un estudio en el año 2007 donde se evaluaron 123 pacientes con enfermedades reumatológicas AI. En el mismo se evidenció que el 58%

padecía otras enfermedades AI, siendo las más frecuentes el hipotiroidismo y la diabetes tipo 1.⁹

En otro trabajo argentino realizado en el año 2011, González P. et al., estudiaron una cohorte de 285 pacientes, donde se estimó la frecuencia de enfermedades AI órgano específicas de etiología no reumatológica en pacientes con síndrome de Sjögren primario, encontrándose una prevalencia significativamente mayor de hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria.¹⁰

A la fecha, pocos estudios han evaluado en forma específica la relación entre la AR y otras enfermedades AI.

Los objetivos del presente trabajo fueron determinar la frecuencia de enfermedades AI en pacientes con AR y comparar la frecuencia de enfermedades AI entre pacientes con AR y pacientes sin AR ni otra enfermedad AI reumatológica.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico donde participaron centros de Reumatología de diferentes regiones de Argentina.

Pacientes

Grupo AR: se incluyeron pacientes con edad igual o mayor a 18 años, con diagnóstico de AR según criterios ACR 1987 y/o ACR-EULAR 2010.^{11,12} Los mismos no debían presentar otras enfermedades reumáticas AI en forma concomitante, al momento del diagnóstico de la enfermedad y debían tener un seguimiento mínimo de un año.

Grupo control: se incluyeron pacientes con diagnóstico de OA primaria según criterios ACR^{13,14,15}, que no presentaran otras enfermedades reumáticas AI al momento de la primera consulta en Reumatología y también con un seguimiento mínimo de un año.

Cada centro incorporó en forma consecutiva todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión du-

rante un período de 6 meses.

Procedimiento de recolección de datos

Se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas, completando en cada caso una ficha diseñada para tal fin. Se recolectaron datos referentes a las características demográficas de ambos grupos. Respecto a las enfermedades AI asociadas, se confeccionó un listado de las patologías AI más frecuentes con una opción para las patologías no mencionadas. Todas las enfermedades AI debían haber sido diagnosticadas por el especialista correspondiente y se clasificaron según fueran reumatológicas o no reumatológicas (Tabla 1). De cada patología AI asociada se consignó la edad al momento del diagnóstico y el tratamiento específico.

En ambos grupos, se recogieron datos sobre la presencia de antecedentes familiares de enfermedades AI, según lo referido por el paciente.

En los pacientes con AR se recolectaron datos sobre las características de la enfermedad como tiempo de evolución, fecha de diagnóstico, positividad para factor reumatoideo (FR) y anticuerpos anti péptidos/proteínas citrulinados (ACPA), erosiones en las radiografías, ecografía u otro método de imágenes, manifestaciones extraarticulares (MEA) de la AR y tratamiento en el momento de la evaluación. Por otra parte, en el grupo control, se obtuvieron datos respecto a la fecha de diagnóstico, localización de la OA y tratamiento, también en el momento de completar la ficha.

Análisis estadístico

Se describieron las características poblacionales con número absoluto y proporciones para las variables categóricas; y medias y medianas, desvío estándar (DE) y rango intercuartilo (RIC) para las variables numéricas según correspondiera. Se determinó la frecuencia de enfermedades AI reumatológicas y no reumatológicas tanto en pacientes con OA como con AR. Se comparó la frecuencia de enfermedades AI y la presencia de antecedentes familiares de enfermedades AI en ambos grupos. Se comparó la presencia de enfermedades AI reumatológicas y no reumatológicas según sexo, edad, características de la enfermedad y presencia de MEA en la AR. Se comparó la edad de diagnóstico de las enfermedades AI según la edad de diagnóstico de la AR. Todas las comparaciones se efectuaron con prueba T de Student, prueba Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiera. El análisis se efectuó con el software Stata 10.0.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo siguiendo los lineamientos que estipula la Ley 3301/09 del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y Declaración de Helsinki, y contó con la aprobación de los comités de ética y docencia. Todos los pacientes aceptaron participar del estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Resultados

Características de la Población

Participaron 23 centros públicos y privados de diferentes regiones de Argentina. Se incluyeron un total de 1549

Tabla 1. Enfermedades Autoinmunes

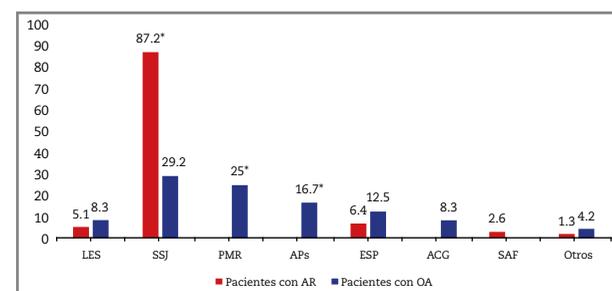
Enfermedades AI no reumatológicas	Enfermedades AI reumatológicas
- Diabetes mellitus tipo 1	- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad tiroidea autoinmune	- Lupus Eritematoso Sistémico
- Vitiligo	- Esclerodermia
- Psoriasis	- Polimiositis/ Dermatomiostitis
- Pénfigo vulgar	- Artritis Psoriásica
- Enfermedad celíaca	- Otras: especificar
- Hepatitis autoinmune	
- Cirrosis biliar primaria	
- Enfermedad inflamatoria intestinal	
- Miastenia gravis	
- Esclerosis múltiple	
- Otras: especificar	

Tabla 2. Características de los pacientes con artritis reumatoidea (N=831)

Característica	
Edad de inicio, media (DE)	45.5 (13.4)
Tiempo de evolución en meses, mediana (RIC)	72 (36-150)
Nodular, n (%)	180 (22)
Erosiva, n (%)	518 (63)
FR, n (%)	745 (90)
ACPA, n (%) (N= 691)	588 (86)
Manifestaciones extraarticulares, n (%)	112 (13.5)
-Síntomas sicca	61 (54.5)
-Afección pulmonar	28 (25)
-Epiescleritis	5 (4.5)
-SNP	9 (8)
-STC	9 (8)
-Vasculitis	5 (4.5)
-Otras	10 (8.9)

Referencias: DE: Desvío estándar; RIC: Rango intercuartílico; FR: Factor reumatoideo; ACPA: Anticuerpos anti péptidos/ proteínas citrulinados; SNP: Sistema nervioso periférico; STC: Síndrome del túnel carpiano

Gráfico 1. Frecuencia de enfermedades autoinmunes Reumatológicas



*p<0.001

Referencias: LES: Lupus eritematoso sistémico; SSJ: Síndrome de Sjögren; PMR: Polimialgia reumática; APs: Artritis psoriásica; ESP: Esclerodermia; ACG: Arteritis de células gigantes; SAF: Síndrome antifosfolípidos; AR: Artritis reumatoidea; OA: Osteoartritis.

Tabla 3. Frecuencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con AR y OA

Enfermedad autoinmune	Pacientes con AR (n=831)	Pacientes con OA (n=710)	p-valor
Total, n(%)	183 (22)	162 (22.6)	0.799
Reumatológicas, n(%)	78 (9.4)	24 (3.3)	<0.001
No reumatológicas, n(%)	127 (15.3)	146 (20.5)	0.007

Referencias: OA: osteoartritis; AR: artritis reumatoidea

Tabla 4. Frecuencia de enfermedades autoinmunes no Reumatológicas

Enfermedad AI no Reumatológica	Pacientes con AR (n=127) n(%)	Pacientes con OA (n=147) n(%)	p-valor
Diabetes tipo 1	14 (11.0)	12 (8.2)	0.42
Hepatitis AI	2 (1.6)	2 (1.4)	0.883
Psoriasis	8 (6.3)	19 (12.9)	0.066
Vitiligo	9 (7.1)	4 (2.7)	0.09
Enf. tiroidea AI	94 (74.0)	101 (68.7)	0.333
Pénfigo	2 (1.6)	4 (2.7)	0.689
Cirrosis biliar primaria	3 (2.4)	2 (1.4)	0.665
Miastenia gravis	1 (0.7)	0 (0.0)	0.536
Enf. Inflamatoria intestinal	1 (0.7)	0 (0.0)	0.536
Enf. celíaca	5 (3.9)	5 (3.4)	0.814
Otras enfermedades autoinmunes	7 (5.0)	7 (5.4)	0.675

Referencias: AI: autoinmune; AR: artritis reumatoidea; OA: osteoartritis;

Tabla 5. Frecuencia de antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes en pacientes con AR y OA

	Pacientes con AR n(%) (n=652)	Pacientes con OA n(%) (n=542)
Antecedente familiar de enfermedad AI	159 (24.4)*	74 (13.5)*
Artritis reumatoidea	100 (62.9)	17 (22.9)
Artritis psoriásica	3 (1.9)	4 (5.4)
Psoriasis cutánea	12 (7.6)	15 (20.2)
LES	11 (6.9)	3(4.1)
Esclerodermia	3 (1.9)	0
Enf. tiroidea AI	27 (16.9)	24 (32.4)
Diabetes tipo 1	7 (4.4)	13 (17.6)
Enf. Celíaca	3 (1.9)	1 (1.4)
Vitiligo	3 (1.9)	1 (1.4)
Otras	5 (3.1)	4 (5.4)

*p<0.001

Referencias: AI: autoinmune; LES: Lupus eritematoso sistémico; AR: Artritis reumatoidea; OA: Osteoartritis.

pacientes: 831 con AR, (en su mayoría mujeres [84%], edad media 55.2 años [DE 13.6]) y 718 con OA (82% mujeres, edad media de 67 años [DE 11.1]). La edad media de inicio de la AR fue 45.5 años (DE 13.4), con una mediana del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas de 72 meses (RIC 36-150). El 63% presentó enfermedad erosiva y el 90% fue seropositiva para FR y el 86% para ACPA. El 22% presentó enfermedad nodular, y en el 13.5% se informaron otras MEA, siendo el síntoma sicca la más frecuente (54.5%), seguido del compromiso pulmonar (25%) (Tabla 2). La mayoría recibía tratamiento con Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoidea (DMAR) sintéticos convencionales (90.5%) y el 34.3% DMAR biológicos.

La edad media de inicio de la OA fue de 60 años (DE 9.9). La localización más frecuente fue la rodilla (26%) y el 31.6% padecía OA en más de una región.

Frecuencia de Enfermedades Autoinmunes

Se observó mayor frecuencia de enfermedades AI reumatológicas en el grupo AR (9.4 vs 3.3%, p< 0.001), mientras que la frecuencia de enfermedades AI no reumatológicas fue mayor en aquellos con OA (20.5 vs 15.3%, p= 0.007) (Tabla 3). La frecuencia de enfermedades AI reumatológicas en pacientes con AR fue mayor en la forma erosiva (11 vs 6.8%, p= 0.048). No se observó asociación estadísticamente significativa entre la frecuencia de enfermedades AI reumatológicas y no reumatológicas con sexo, edad, enfermedad nodular ni presencia de otras MEA.

El síndrome de Sjögren fue más frecuente en el grupo AR (87.2 vs 29.2%, p< 0.001). El grupo control desarrolló a lo largo del seguimiento: Polimialgia Reumática (25 vs 0%, p< 0.001), Artritis Psoriásica (16.7 vs 0%, p< 0.001) y Arteritis de Células Gigantes (8.33 vs 0%, p= 0.010) en forma estadísticamente significativa respecto a los pacientes con AR (Gráfico 1). Dentro de las enfermedades AI reumatológicas menos frecuentes se encontraron en AR: un caso de dermatomiositis y dos pacientes con Síndrome Antifosfolípidos (SAF); mientras que en los pacientes con OA se encontró un caso de espondilitis anquilosante.

Al comparar la frecuencia de las diferentes enfermedades AI no reumatológicas no se observaron diferencias entre los grupos AR y OA (Tabla 4). Dentro de estas, las reportadas menos frecuentemente en pacientes con AR fueron: un caso de pénfigo ocular, uno de lupus cutáneo, uno de anemia hemolítica autoinmune, y tres pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). Mientras que, en el grupo con OA, se reportaron casos de: liquen plano (n=1), PTI (n= 1), pioderma gangrenoso (n= 1) y pénfigo ocular (n= 4).

Edad al diagnóstico de las Enfermedades Autoinmunes

La menor edad al diagnóstico de la AR se asoció con menor edad tanto al diagnóstico de enfermedades AI tiroideas como de Síndrome de Sjögren (p= 0.0001 y p< 0.0001, respectivamente).

Antecedentes familiares de Enfermedades Autoinmunes

La frecuencia de antecedentes familiares de enfermedades AI reportada por los pacientes fue mayor en el grupo con AR con respecto al grupo control (24.4 vs 13.5%, p< 0.001). En

los primeros, el antecedente familiar de enfermedad AI más frecuente fue la AR (63%) y en el grupo control, las enfermedades tiroideas (32%) seguidas de la AR (23%) (Tabla 5).

En el grupo AR, aquellos pacientes que tenían antecedentes familiares de enfermedades AI, tuvieron mayor frecuencia de patologías AI reumatológicas (13.8 vs 8.5%, $p=0.049$). Por otra parte, en los pacientes con OA, la presencia de antecedentes familiares de enfermedades AI se asoció con mayor frecuencia a enfermedades AI no reumatológicas (36.2 vs 20.9%, $p=0.005$). (Tabla 6 y 7)

Discusión

El presente estudio incluyó 1549 pacientes, 831 con AR y 718 pacientes con OA. Las características de ambos grupos de pacientes fueron similares a las descriptas en la literatura.

Si bien no está ampliamente estudiado, sí ha sido descrito que las enfermedades AI comórbidas son más frecuentes en los pacientes con AR. En este estudio no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de enfermedades AI en pacientes con AR con respecto a aquellos con OA. Se observó, sin embargo, que las enfermedades AI reumatológicas fueron significativamente más frecuentes que las no reumatológicas en los pacientes con AR (9.4 vs 3.3%, $p<0.001$), mientras que en el grupo control sucedió lo contrario (20.5 vs 15.3%, $p<0.007$). Aunque este resultado pueda parecer predecible, no encontramos otros estudios que aporten datos al respecto.

Al analizar las características de la AR, sólo se encontró que las enfermedades AI reumatológicas fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que presentaron enfermedad erosiva (11 vs 6.8%). Este hallazgo no fue comparable con el de ningún otro estudio, y sería interesante determinar en investigaciones futuras si la presencia de enfermedades AI comórbidas se relacionaría con una enfermedad más agresiva o con una menor respuesta al tratamiento, es decir, si podría considerarse un factor de mal pronóstico para la AR. En relación a esto, Emamifar et al. determinaron la prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR (N=1035) y sus posibles asociaciones con características clínicas de la enfermedad y con la respuesta inicial al tratamiento, y demostraron que existe correlación entre la actividad de la enfermedad, medida por DAS28-PCR, y la presencia de enfermedades tiroideas y otras patologías AI.⁸ Estos datos podrían resultar de utilidad en la práctica clínica ya que los primeros meses posteriores al inicio del tratamiento son cruciales para el resultado a largo plazo en AR. Pero si bien, hay pacientes que al momento del diagnóstico de la AR ya presentan el antecedente de una enfermedad AI, hay otros que la desarrollan a lo largo de la evolución de la misma por lo cual, consideramos además interesante determinar si, en estos casos, el nuevo diagnóstico de enfermedades AI comórbidas alteraría el curso de la AR hacia una evolución de peor pronóstico que requiera de estrategias terapéuticas más intensivas. Como describimos previamente en nuestro trabajo, la

Tabla 6. Frecuencia de enfermedades AI reumatológicas y no reumatológicas en pacientes con AR según antecedentes familiares de enfermedades AI (N= 652)

	Pacientes con AR sin antecedentes familiares (n=493)	Paciente con AR con antecedentes familiares (n=159)	p-valor
Enfermedades AI Reumatológicas, n (%)	42 (8.5)	22 (13.8)	0.049
Enfermedades AI no Reumatológicas, n (%)	79 (16.9)	35 (22.0)	0.218

Referencias: OA: osteoartritis; AR: artritis reumatoidea

Tabla 7. Frecuencia de enfermedades AI reumatológicas y no reumatológicas en pacientes con OA según antecedentes familiares de enfermedades AI (N= 550)

	Pacientes con OA sin antecedentes familiares (n=476)	Paciente con OA con antecedentes familiares (n=74)	p-valor
Enfermedades AI Reumatológicas, n (%)	42 (2.3)	2 (2.7)	0.886
Enfermedades AI no Reumatológicas, n (%)	99 (20.9)	25 (36.2)	0.005

Referencias: AI: Autoinmunes; OA: Osteoartritis

enfermedad tiroidea resultó muy frecuente en esta cohorte de pacientes con AR por lo que podría resultar útil, además, continuar estudiando el impacto de esta asociación en la evolución de la enfermedad.

Al comparar la frecuencia de las enfermedades AI individuales, el Síndrome de Sjögren fue más frecuente en AR (87.2 vs 29.2%, $p<0.001$), y si bien otros trabajos reportaron que este síndrome es una de las comorbilidades AI más prevalentes en AR, la frecuencia observada en nuestro estudio fue aún mayor. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de otras enfermedades AI reumatológicas entre los pacientes con AR y OA.

En un estudio reciente se determinó la prevalencia de la coexistencia de enfermedades AI en pacientes con AR a partir de datos obtenidos de la base de dos centros de salud estadounidenses.⁷ Se observó que la enfermedad AI más frecuente en los pacientes con AR fue el lupus eritematoso sistémico (LES), seguido por la artritis psoriásica. En comparación con los resultados de Simon T. et al.⁷, en nuestro estudio observamos una frecuencia similar de LES en los pacientes con AR sin embargo, ésta fue más prevalente en el grupo control aunque sin diferencias significativas. Además, no se hallaron casos de artritis psoriásica en pacientes con AR pero debemos destacar el hallazgo de un mayor número de pacientes con esclerodermia y la presencia de un caso de polimiositis.

Respecto a la frecuencia de enfermedades AI no reumatológicas, no se observaron diferencias significativas entre los grupos aunque hubo un ligero predominio a favor del

grupo control. Entre ellas, en orden de frecuencia, se encontraron la enfermedad tiroidea AI, la diabetes tipo 1, la psoriasis cutánea y el vitiligo. Entre los pacientes con AR, la diabetes tipo 1 y la enfermedad tiroidea AI fueron las patologías que más frecuentemente coexistieron con otras enfermedades AI, aunque sin alcanzar significación estadística. Esto coincide con lo reportado en la bibliografía: en el trabajo de Sommers et al. demostraron asociaciones positivas entre tiroiditis AI, diabetes tipo 1 y AR.¹⁶ En este mismo estudio se determinó la relación inversa entre la esclerosis múltiple y la AR. En nuestro trabajo no se presentaron pacientes con dicha enfermedad en ninguno de los grupos.

En cuanto a los antecedentes familiares de enfermedades AI, la frecuencia fue mayor y estadísticamente significativa en los pacientes con AR, en quienes el antecedente familiar más frecuente fue la AR; mientras que, la enfermedad tiroidea AI lo fue en el grupo de OA. Entendemos que estos resultados ponen de manifiesto el componente hereditario que predispone a los pacientes a desarrollar enfermedades AI y los mismos coinciden con los datos publicados hasta la fecha.^{1,6,9}

La fortaleza de nuestro estudio fue incluir un gran número de pacientes provenientes de diferentes regiones del país y de centros tanto públicos como privados, aportándole representatividad a la muestra.

El diseño retrospectivo fue una de las limitaciones de este trabajo. Respecto a los antecedentes familiares de enfermedades AI, no podemos descartar un sesgo en la infor-

mación del reporte, ya que el hecho de presentar una enfermedad AI podría influir en el conocimiento de enfermedades de este tipo en otros miembros de la familia. Otra limitación fue que el reporte de estos antecedentes no se registró en la totalidad de los pacientes. Debido a esto, y aunque sea consistente con lo ya reportado en otros estudios, con nuestros resultados no podemos concluir que los pacientes con AR presentan mayor riesgo de agregación familiar en enfermedades AI.

En razón de los escasos estudios realizados sobre enfermedades AI comórbidas aún no hay evidencia firme que sustente la búsqueda sistemática de estas condiciones en pacientes con AR, aunque algunos autores así lo sugieren.¹⁷

Conclusión

La frecuencia de enfermedades AI reumatológicas fue mayor en los pacientes con AR y se observaron principalmente en la forma erosiva, mientras que las enfermedades AI no reumatológicas se presentaron en mayor frecuencia en el grupo control. El antecedente familiar de enfermedades AI fue mayor en pacientes con AR y a su vez este grupo presentó mayor frecuencia de antecedentes familiares de enfermedades AI reumatológicas mientras que en el grupo con OA, predominaron las enfermedades tiroideas AI. Teniendo en cuenta los hallazgos encontrados en nuestro estudio, y sin olvidar el concepto de poliautoinmidad propuesta por algunos autores, creemos importante indagar sobre la coexistencia de otras patologías AI en nuestros pacientes con AR.⁵

BIBLIOGRAFÍA

- Michou L, Rat AC, Lasbleiz S, Bardin T, Cornelis F. Prevalence and distribution of Autoimmune Diseases in 368 Rheumatoid Arthritis Families. *J Rheumatol.* 2008;35(5):790-6.
- Torfs CP, King MC, Huey B, Malmgren J, Grumet FC. Genetic interrelationship between insulin-dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid diseases, and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 1986;38(2):170-187.
- Thomas DJ, Young A, Gorsuch AN, Bottazzo GF, Cudworth AG. Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(3):297-300.
- Cooper G S, Bynum MLK, Somers EC. Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *J Autoimmun.* 2009; 33(3-4): 197-207.
- Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:254319.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial Associations of Rheumatoid Arthritis With Autoimmune Diseases and Related Conditions. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(3):661-8.
- Simon TA, Kawabata H, Ray N, Baheti A, Suissa S, Esdaile JM. Prevalence of Co-existing Autoimmune Disease in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Adv Ther.* 2017;34(11):2481-90.
- Emamifar A, Jensen Hansen IM. The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. *Medicine.* 2018; 97(21): e10865.
- Crow C, Pucci P, Nitsche A. Asociación de enfermedades autoinmunes en pacientes con Enfermedades Reumáticas y sus familiares. [abstract] *Rev Arg Reumatol.* 2007; 8(3):63.
- González P, Seisdedos R, Techera L, et al. Enfermedades Autoinmunes Órgano específicas asociadas a Síndrome de Sjögren primario en una cohorte de 285 pacientes. GESSAR. [abstract] *Rev Argent de Reumatol.* 2011; 39: 30.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315 - 24.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:1580-8.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 1991; 34 (5): 505-14.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(8):1039-49.
- Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(11):1601-10.
- Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol.* 2009; 169 (6): 749-55.
- Fonseca, JE. Should Rheumatoid Arthritis patients be systematically screened for the presence of other Autoimmune Diseases? *Acta reumatológica portuguesa* 32 2 (2007): 97-8.



EN ARTRITIS REUMATOIDEA DE MODERADA A SEVERA

LIBERE A SUS PACIENTES DEL CURSO DESTRUCTIVO DE LA **AR** DE RÁPIDA PROGRESIÓN^{1,2}

Ahora también aprobado en ARTRITIS PSORIÁSICA²



Demuestra también su eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica en pacientes con artritis psoriásica, artritis psoriásica y artritis psoriásica.

Referencias:

1. Smith B, Wainwright N, Haxby H, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *BMJ*. 2014; 349:g6664.
2. ORENCIA. Propósito de Prescripción Argentina.



Bristol-Myers Squibb

Argentina

Para mayor información acerca de nuestros productos sírvase contactar al departamento de Información Médica de Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.

Av. Del Libertador 77 / 101, piso 9°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires
Tel.: 0800 666 1179 / email: informacion@bms.com.ar / www.bms.com.ar



Escanea el código
para acceder al
prospecto argentino a
<http://www.orencia.com>

*Revista Argentina de***REUMATOLOGÍA**

Sociedad Argentina de Reumatología

artículo original

Relación entre los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo y las enfermedades del tejido conectivo identificados por Immunoblots en un hospital y universidad de Lima**José Enrique Oliva Menacho¹, Jorge Luis Arroyo Acevedo², Jose Arturo Oliva Candela¹, Percy Genaro Salas Ponce¹, Marco Antonio Garcia Hjarles³**¹Hospital Nacional Arzobispo Loayza (Lima, Perú); ²Laboratorio de Farmacología Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Lima, Perú); ³Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia (Lima, Perú)

RESUMEN

Palabras clave:

Anticuerpos contra antígenos del núcleo extraíbles, Immunoblots, Enfermedades autoinmunes, Perú. (Fuente: MeSH NLM)

Objetivos: Determinar la relación de los anticuerpos con los antígenos del núcleo extraíble y las enfermedades del tejido conectivo identificadas por Immunoblot en un hospital de Lima, Perú.**Material y métodos:** Estudio de tipo observacional, ciencias básicas, analíticas y transversales, realizado en el Servicio de Inmunología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre enero de 2018 y junio de 2018. Analizamos 291 historias clínicas de pacientes con enfermedad del tejido conectivo y para la detección de anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo se empleó el método de Immunoblots.**Resultados:** La frecuencia de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por Immunoblot fue 789 (100%). Se demostró que existe una relación significativa $p < 0.05$ de Anti-histonas ($X^2 = 64.19$; $p = 0,000$), anti-nucleosomas ($X^2 = 71,16$; $p = 0,000$), anti-dsDNA ($X^2 = 71,44$; $p = 0,000$), anti-SM ($X^2 = 10,08$; $p = 0,003$) y lupus eritematoso sistémico con prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se demostró que existe una relación significativa $p < 0.05$ del Anti-SSA ($X^2 = 61,33$; $p = 0.001$), anti-SSB ($x^2 = 51,00$; $p = 0.001$), anti-Ro 52 ($X^2 = 62,60$; $p = 0,000$) y síndrome de Sjogren con prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Se demostró que existe una relación significativa $p < 0.05$ de Anti-CENP B ($p = 0.001$) y calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y Telangiectasia (CREST) con Fisher.**Conclusiones:** Existe relación de anticuerpos con antígenos de núcleo extraíbles y lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad del CREST, esclerodermia y polimiositis.

ABSTRACT

Key words:

Antibodies against removable nucleus antigens, Immunoblot, Autoimmune diseases, Peru. (Source: MeSH NLM)

Objectives: To determine the relationship of antibodies to extractable nucleus antigens and connective tissue diseases identified by Immunoblot in a hospital in Lima, Peru.**Material and methods:** Study of the observational type, basic sciences, analytical and transversal, carried out in the Immunology service of the national Hospital Archbishop Loayza between January 2018 and June 2018. We analyzed 291 clinical histories of patients with connective tissue disease and for the detection of antibodies to the extractable antigens of the nucleus the method of Immunoblot was employed.**Results:** The frequency of the antibodies against extractable nuclear antigens in patients with connective tissue disease identified by Immunoblot was 789 (100%). It was demonstra-

Correspondencia:

José Enrique Oliva Menacho

Celular: +51 990009733

jose.enrique.oliva@hotmail.com

jose.oliva.m@upch.pe

ted that there is significant relationship $p < 0.05$ of Anti-histones ($X^2 = 64.19$; $p = 0.000$), anti-nucleosomas ($X^2 = 71.16$; $p = 0.000$), anti-dsDNA ($X^2 = 71.44$; $p = 0.000$), anti-SM ($X^2 = 10.08$; $p = 0.003$) and Lupus Systemic erythematosus with Pearson Chi-square test. It was demonstrated that there is significant relationship $p < 0.05$ of the Anti-SSA ($X^2 = 61.33$; $p = 0.001$), anti-SSB ($x^2 = 51.00$; $p = 0.001$), anti-Ro 52 ($X^2 = 62.60$; $p = 0.000$) and Sjogren's syndrome with Pearson Chi-square test. It was demonstrated that there is significant relationship $p < 0.05$ of Anti-CENP B ($p = 0.001$) and calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and Telangiectasia (CREST) with exact Fisher statistician.

Conclusions: There is a relationship of antibodies to extractable nucleus antigens and systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, mixed connective tissue disease, calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly and Telangiectasias (CREST), Scleroderma and Polymyositis.

Declaración de financiación y conflictos de intereses:

El estudio fue financiado por los autores. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Contribuciones de autoría

JOM participó en la concepción, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo. JOM, JAA, JOC, PSP, MGH realizó la revisión crítica del artículo. Todos aprobaron la versión final del artículo.

Introducción

Las enfermedades del tejido conectivo son enfermedades inflamatorias y autoinmunes; las más conocidas son: lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerosis sistémica progresiva (ESP), polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), la artritis reumatoidea (AR), el síndrome de Sjögren (SS) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); los síntomas más frecuentes son: el dolor articular, rigidez articular, fatiga. Amenaza la vida y la calidad de vida.^{1,2}

Los autoanticuerpos que abundan en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo son los que están dirigidos frente a las ribonucleoproteínas Ro/SSA, La/SSB, Sm y RNP, las cuales tienen la propiedad de ser extraíbles o solubles en soluciones salinas y se denominan extractable nuclear antigens (ENA). El antígeno Ro existe en 2 formas antigénicas de distinto peso molecular: la proteína de 52 kD (Ro52) y la de 60 kD (Ro60). La función celular de las proteínas Ro aún está en investigación; los datos obtenidos sostienen que el Ro52 es una ligasa E3, proteína inducible por el interferón (IFN) que funciona como un regulador negativo de la producción de citocinas proinflamatorias.³

La molécula Ro60 participa en la degradación del ARN defectuoso y a partir de estudios en modelos de animales se ha concluido que pudiera desempeñar un papel protector contra las respuestas autoinmunes.⁴

El autoantígeno La es una fosfoproteína de 47 kD, la cual es un factor de terminación de la transcripción de la ARN polimerasa III. El nombre completo del antígeno RNP es el de U1 snRNP y es un complejo de ARN-proteínas que comprende 8 subunidades (U1-70kd, A, B'/B, C, D, E, F y G). Las proteínas B'/B, D, E, F, y G están reunidas en una partícula que

es reactiva con el antisuero anti-Sm. El antisuero anti-RNP reconoce la partícula de U1-70kd, la U1-A y la U1-C.⁵

No todos los pacientes con LES poseen niveles detectables de anticuerpos de especificidades anti-ENA y cuando se presentan pueden hacerlo de forma aislada o en combinación. Su presencia ayuda a establecer el diagnóstico, pero apenas se disponen evidencias a favor de que la especificidad o los niveles de los anticuerpos anti-ENA puedan reflejar la actividad del LES. Aunque el anti-Ro está asociado a diversas manifestaciones clínicas como trastornos cutáneos, hematológicos, neumonía intersticial y nefritis y el anti-La con enfermedad renal reducida,³ los títulos de anti-Ro y anti-La aumentan más lentamente que los de los anticuerpos anti-ADNdc durante las recaídas y su cuantificación seriada para monitorear la evolución del LES es de escasa utilidad.⁶

A diferencia del LES, se ha señalado que en el síndrome de Sjögren los títulos de los anticuerpos anti-La aumentan en las exacerbaciones clínicas.⁷

Recientemente se ha comunicado que los pacientes con LES poseen una sub-especificidad de anticuerpos anti-Ro52 dirigida frente a un dominio funcional activo de la proteína Ro52 denominado RING, los cuales inhiben la capacidad funcional de la ligasa E3. La inhibición de la función de la ligasa E3 del Ro52 por los anticuerpos puede promover teóricamente la producción de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo los interferones tipo 1 y conducir al incremento en la actividad de la enfermedad. Un grupo de investigación ha demostrado que la presencia de la sub-especificidad de anticuerpos anti-Ro52-RING estuvo asociada a una actividad mayor de la enfermedad en pacientes con LES, a diferencia del total de los anticuerpos anti-Ro52, pues contienen otras sub-especificidades no bloqueadoras de la actividad funcional de la molécula Ro52.⁸

La presencia de los anticuerpos anti-Sm es uno de los criterios diagnósticos del LES^{9,10} por ser altamente específicos de esta enfermedad. Los anticuerpos anti-Sm pueden acompañarse de los anti-RNP porque ambas proteínas se asocian con RNA comunes en el espliceosoma. Los anticuerpos anti-Sm y los anti-RNP parecen ejercer efectos opuestos sobre la afección renal en el LES; mientras que los anti-Sm se asocian a la presencia de nefritis, los anti-RNP están asociados con una menor probabilidad de desarrollar nefritis.⁵

Los títulos de los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP pueden fluctuar en el curso del LES, pero carecen de valor predictivo de las recaídas.¹¹

No obstante, existen comunicaciones acerca de la relación de los anticuerpos anti-Sm con las exacerbaciones neurológicas y con la actividad de la enfermedad del LES.¹²

Estudios posteriores, sin embargo, no han podido confirmar el papel de los anticuerpos anti-Sm como biomarcadores de la actividad del LES.¹³

Una especificidad de autoanticuerpos, la anti-Scl-70, considerada exclusiva de la esclerosis sistémica, se ha encontrado en pacientes con LES en porcentajes considerables (25 %). Además, los niveles de los anticuerpos anti-Scl-70 se han correlacionado con la actividad de la enfermedad, la presencia de hipertensión pulmonar y nefritis.¹⁴

Los anticuerpos anti-dsDNA de cadena doble, los anti-Sm y las anti-histonas son positivos en pacientes con lupus eritematoso sistémico.^{15,16} Los anti-ribonucleoproteínas hacen parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad mixta del tejido conectivo.¹⁷ Los anticuerpos Ro60 (SS-A) y el anti-Ro52 son detectados en pacientes con síndrome de Sjögren.¹⁸

Los anticuerpos anti topoisomerasa (anti-Scl70) reaccionan contra el ADN topoisomerasa I, en los pacientes con esclerosis sistémica.¹⁹

Los anti-Jo-1 se dirigen contra la enzima histidil-RNAt-sintetasa y son detectados en pacientes con dermatomiositis y polimiositis.²⁰

Materiales y Métodos

Estudio de tipo observacional, analítico, ciencias básicas y transversal realizado en el Servicio de Inmunología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza entre Enero y Junio del 2018. Se revisaron 291 historias clínicas y se procesaron muestras de sangre de pacientes con enfermedad del tejido conectivo. Las historias clínicas se revisaron para obtener el diagnóstico de la enfermedad. Para la detección de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en suero de los pacientes se empleó el método Immunoblot.

Se usó estadística descriptiva y el paquete estadístico SPSS versión 25.

Este estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación del Instituto de Ética en Salud de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Tabla 1. Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por Immunoblot en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles	n°	%
Anti- RO 52	130	16.47
Anti- RNP/SM	100	12.67
Anti- SSA	87	11.02
Anti- dsDNA	76	9.63
Anti- SM	73	9.25
Anti- histonas	63	7.98
Anti- nucleosomas	60	7.60
Anti- SSB	42	5.32
Anti- Cenp B	38	4.88
Anti- Rib p. protein	36	4.56
Anti- Scl	32	4.05
Anti- M2	18	2.28
Anti- Jo1	16	2.02
Anti- PCNA	10	1.26
Anti- PM 100	8	1.01
Total	789	100.00

Tabla 2. Relación de los Anti- dsDNA y el lupus eritematoso sistémico

		Lupus Eritematoso Sistémico		Total
		0	1	
Anti-DNA	0 Recuento	181	34	215
	% dentro de Lupus Eritematoso Sistémico	87,9%	40,0%	73,9%
	% del total	62,2%	11,7%	73,9%
1 Recuento	Recuento	25	51	76
	% dentro de Lupus Eritematoso Sistémico	12,1%	60,0%	26,1%
	% del total	8,6%	17,5%	26,1%
Total	Recuento	206	85	291
	% dentro de Lupus Eritematoso Sistémico	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	70,8%	29,2%	100,0%

Referencias: Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=71,44; Corrección por continuidad=68,98; Razón de verosimilitudes=67,53; Asociación lineal por lineal=71,19; p=0,001; Odds Ratio =10,86; Límites de Confianza Inferior=5,94; Límites de Confianza Superior=19,84

Metodología de Immunoblot (Anti -ENA)

Preparación del buffer: el buffer concentrado se diluye 1/10 con agua destilada.

Preparación del suero: diluir 1500 µl de buffer con 15 µl de muestra (1:101).

Activar las tiras llevándolas a un soporte de plástico y colocando 1600 µl de buffer. Homogeneizar con rotador por 6 minutos.

Eliminar el buffer y colocar 1515 µl de muestra diluida, dejarlo en el rotador por 30 minutos. Eliminar

Tabla 3. Relación de los Anti- Ro 52 y el Síndrome sjögren

		Síndrome sjögren 0	1	Total
Anti-RO52 0	Recuento	148	13	161
	% dentro de Síndrome sjögren	69,2%	16,9%	55,3%
	% del total	50,9%	4,5%	55,3%
1	Recuento	66	64	130
	% dentro de Síndrome sjögren	30,8%	83,1%	44,7%
	% del total	22,7%	22,0%	44,7%
Total	Recuento	214	77	291
	% dentro de Síndrome sjögren	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	73,5%	26,5%	100,0%

Referencias: Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Chi-cuadrado=62,60; Corrección por continuidad=60,51; Razón de verosimilitudes=65,75; Asociación lineal por lineal=62,39; p=0,001; Odds Ratio =11,04; Límites de Confianza Inferior=5,68; Límites de Confianza Superior=21,42

el contenido y lavar con 1500 µl de buffer por 5 minutos en rotación; repetir este paso dos veces más. Eliminar el contenido y colocar 1500 µl de conjugado correspondiente al kit ANA prolife 3 Euroline Euroimmun (Germany) y dejarlo por 30 minutos en el rotador. Eliminar el contenido y lavar con 1 600 µl de buffer por 5 minutos en el rotador. Eliminar el contenido y agregar 1 700 µl de sustrato, dejándolo por 10 minutos en rotación en la oscuridad. Eliminar el contenido y lavar con 1500 µl de agua destilada por 6 minutos en rotación. Repetir este paso dos veces más, secar en estufa y leer en el escáner. Importante: Se colocó control positivo estandarizado en cada tira de reacción Immunoblot (suero humano) con anticuerpos anti-SSA(Ro), anti-SSB(La), anti-Sm, anti-Sm/RNP, anti-Jo1 y anti-Scl70, azida de sodio 15 mmol/L; calibrados frente al correspondiente suero de referencia ANA de los Centers for Disease Control (CDC), Atlanta, USA y se colocó control negativo estandarizado, (suero humano) negativo a tamizaje infeccioso y AAN negativo.

Resultados

De 291 casos de pacientes con enfermedad del tejido conectivo, el 85(29,21%) presentaron lupus eritematoso sistémico, 77(26,46%) síndrome de Sjögren, 72(24,74%) enfermedad mixta del tejido conectivo, 34(11,68%) CREST, 15(5,15%) esclerodermia y 8(2,75%) polimiositis.

La frecuencia de los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles en pacientes con enfermedad del tejido conectivo identificados por Immunoblot fueron 789(100%). La positividad de reactividad más frecuente de anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles fueron 130(16,47%) Anti-Ro52, 100(12,67%) Anti-RNP/SM, 87(11,02%) Anti-SSA, 76(9,63%) Anti-dsDNA, 73(9,25%) Anti-SM, 63(7,98%) Anti-histonas, 60(7,60%) Anti-nucleosomas, 42(5,32%) Anti-SSB, 38(4,88%) Anti-Cenp B, 36(4,56%) Anti RIB-p. protein, 32(4,05%) Anti- Scl, 18(2,28%) Anti-M2, 16(2,02%) Anti-Jo1,

10(1,26%) Anti-PCNA, 8(1,01%) Anti- PM 100 (Tabla 1).

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-histonas ($X^2=64,19$; $p=0,000$; $OR=10,56$), Anti-nucleosomas ($X^2=71,16$; $p=0,000$; $OR=12,74$), Anti-dsDNA ($X^2=71,44$; $p=0,000$; $OR=10,86$) (Tabla 2), Anti-Cenp B ($X^2=12,12$; $p=0,000$; $OR=0,11$), Anti-SSA ($X^2=26,88$; $p=0,001$; $OR=0,14$), Anti-SSB ($X^2=17,08$; $p=0,001$; $OR=0,28$), Anti-SM ($X^2=10,08$; $p=0,003$; $OR=2,43$) y Anti-Ro 52 ($X^2=38,64$; $p=0,000$; $OR=0,15$), Anti- RNP/SM ($X^2=4,96$; $p=0,030$; $OR=0,52$), Anti-Scl ($X^2=9,16$; $p=0,002$; $OR=0,141$) y el Lupus eritematoso sistémico con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-Rib p. protein ($X^2=0,94$; $p=0,333$; $OR=1,43$), Anti- M2 ($X^2=0,15$; $p=0,789$; $OR=1,22$) y el lupus eritematoso sistémico con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-Jo1 ($p=1,000$; $OR=0,798$), Anti- PCNA ($p=0,163$; $OR=2,51$) y Anti-PM100 ($p=0,238$; $OR=2,49$) y el lupus eritematoso sistémico con el estadístico exacto de Fisher.

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-histonas ($X^2 =28,93$; $p=0,001$; $OR=0,662$), Anti-nucleosomas ($X^2=17,88$; $p=0,001$; $OR=0,112$), Anti-dsDNA ($X^2=33,42$; $p=0,001$; $OR=0,024$), Anti-Cenp B ($X^2=10,09$; $p=0,001$; $OR=0,132$), Anti-SSA ($X^2=61,33$; $p=0,001$; $OR=8,85$), Anti-SSB ($X^2=51,00$; $p=0,001$; $OR=10,74$), Anti-SM ($X^2=28,17$; $p=0,000$; $OR=0,054$), Anti-Ro 52 ($X^2=62,60$; $p=0,000$; $OR=11,04$) (Tabla 3), Anti- RNP/SM ($X^2=18,71$; $p=0,000$; $OR=0,23$), Anti-Scl ($X^2=12,93$; $p=0,001$; $OR=0,703$), Anti-Rib p. protein ($X^2=3,33$; $p=0,072$; $OR=0,410$) y el síndrome de Sjögren con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-M2 ($p=0,418$; $OR=0,538$) Anti- Jo1 ($p=0,008$; $OR=0,720$), Anti-PCNA ($p=0,464$; $OR=0,300$) y Anti-PM100 ($p=0,686$; $OR=0,389$) y el síndrome de Sjögren con el estadístico exacto de Fisher.

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-SM ($X^2=19,07$; $p=0,000$; $OR=3,47$), Anti- RNP/SM ($X^2=107,56$; $p=0,000$; $OR=25,59$), Anti-Scl ($X^2=4,87$; $p=0,048$; $OR=2,31$), Anti-Rib p. protein ($X^2=11,15$; $p=0,002$; $OR=3,25$) y la enfermedad mixta del tejido conectivo con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-histonas ($X^2 =0,038$; $p=1,000$; $OR=0,938$), Anti-nucleosomas ($X^2=2,64$; $p=0,131$; $OR=0,545$), Anti-dsDNA ($X^2=0,137$; $p=0,758$; $OR=1,120$), Anti-Cenp B ($X^2=4,74$; $p=0,028$; $OR=0,320$), Anti-SSA ($X^2=0,024$; $p=1,000$; $OR=0,955$), Anti-SSB ($X^2=0,023$; $p=1,000$; $OR=0,943$), Anti-Ro 52 ($X^2=3,48$; $p=0,076$; $OR=1,66$) y la enfermedad mixta del tejido conectivo con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-M2 ($p=1,000$; $OR=0,86$) Anti-Jo1 ($p=1,000$; $OR=1,01$), Anti- PCNA ($p=0,713$; $OR=1,31$) y Anti-PM100 ($p=0,207$; $OR=0,746$) y la enfermedad mixta del tejido conectivo con el estadístico exacto de Fisher.

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-nucleosomas ($X^2=7,35$; $p=0,005$; $OR=0,102$), Anti-dsDNA ($X^2=10,71$; $p=0,001$; $OR=0,074$), Anti-SSA ($X^2=6,03$;

p=0,016;OR=0,280), Anti-SSB(X2=6,49; p=0,007;OR=0,863), y Anti-Ro 52(X2=5,16; p=0,027;OR=0,405), Anti- RNP/SM (X2=18,71; p=0,000;OR=0,101) y la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST) con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-Cenp B (p=0,001;OR=233,43) y la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST) con estadístico exacto de Fisher. (Tabla 4)

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-histonas (X2 =3,73; p=0,074;OR=0,318), Anti-SM(X2=3,63; p=0,060;OR=0,363) y la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST) con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-Rib p. protein (p=0,095; OR=0,192);Anti-Scl (p=0,396;OR=0,473), Anti- M2(p=0,45; OR=3,23) Anti- Jo1(p=0,231; OR=0,876), Anti-PCNA (p=0,612; OR=0,879) y Anti-PM100(p=0,054; OR=4,8) y la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST) con el estadístico exacto de Fisher.

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-Ro 52(X2=6,285; p=0,015; OR=0,178), Anti-Scl (X2=128,00; p=0,000; OR=1,88) y la esclerodermia con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-nucleosomas(p=0,321;OR=0,263), Anti-dsDNA(p=0,766;OR=0,695) , Anti-Cenp B(p=0,232;OR=0,941), Anti-SSA(p=0,776;OR=1,183), Anti-SSB(p=0,705;OR=0,409), y, Anti- RNP/SM (p=0,277;OR=0,461), Anti-histonas (p=0,205;OR=0,247), Anti-SM(p=0,768;OR=0,736), Anti-Rib p. protein (p=0,230; OR=0,941), Anti- M2(p=0,610; OR=0,945), Anti- Jo1(p=1,000; OR=0,945), Anti- PCNA (p=1,000; OR=0,947),Anti-PM100(p=1,000; OR=0,947) y la esclerodermia con el estadístico exacto de Fisher.

Se demostró que existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti- Jo1(p=0,001; OR=2,000) y la polimiositis con el estadístico exacto de Fisher.

No existe relación significativa $p > 0,05$ de los Anti-Ro 52(p=0,305; OR=0,404), Anti-Scl (p=0,605; OR=0,969), Anti-nucleosomas(p=1,000;OR=0,542), Anti-dsDNA(p=0,117;OR=0,963) , Anti-Cenp B(p=0,602;OR=0,968), Anti-SSA(p=0,111;OR=0,961), Anti-SSB(p=0,608;OR=0,968), y, Anti- RNP/SM (p=0,719;OR=0,629), Anti-histonas (p=0,208;OR=0,965), Anti-SM(p=0,208;OR=0,963), Anti-Rib p. protein (p=0,602; OR=0,969), Anti- M2(p=1,000; OR=0,971), Anti- PCNA (p=0,247; OR=4,349) y Anti-PM100(p=1,000; OR=0,972) y la polimiositis con el estadístico exacto de Fisher.

Discusión

Los anticuerpos anti-ADN son inmunoglobulinas dirigidas contra el ADN puro o en complejo con proteínas como lo son las histonas. Estos anticuerpos son inmunoglobulinas que tienen distintas especificidades, se clasifican en

Tabla 4. Relación de los Anti Cenp B y la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST)

		Síndrome sjögren		Total
		0	1	
Anti-Cenp B	0 Recuento	249	4	253
	% dentro de CRETS	96,9%	11,8%	86,9%
	% del total	85,6%	1,4%	86,9%
1 Recuento	1 Recuento	8	30	38
	% dentro de CRETS	3,1%	88,2%	13,1%
	% del total	2,7%	10,3%	13,1%
Total	Recuento	257	34	291
	% dentro de CRETS	100,0%	100,0%	100,0%
	% del total	88,3%	11,7%	100,0%

Referencias: Ausencia = 0; Presencia =1; IC=95%; Corrección por continuidad=184,21; Razón de verosimilitudes=129,63; Asociación lineal por lineal=190,98; p=0,001; Odds Ratio =233,43; Límites de Confianza Inferior=66,31; Límites de Confianza Superior=821,79

anti-ssADN (ADN de cadena simple) y anti-dsADN (ADN de cadena doble).

Los anticuerpos anti-ssADN son los que se identifican, sin embargo, debido a su baja especificidad tienen muy poca relevancia clínica. Así, los anticuerpos anti-dsADN tienen mayor importancia por su alta especificidad en el diagnóstico de LES, específicamente en aquellos con nefritis lúpica.^{21,22} La utilidad clínica del anti-dsADN se fundamenta en el apoyo diagnóstico frente a un paciente con sospecha de LES, como método de seguimiento o como marcador de futuras recaídas de la enfermedad. En esta investigación se demostró que existe relación de los anti-dsDNA, anti- Sm, anti-nucleosomas, anti-histonas y el lupus eritematoso sistémico y que existe más de 10,86 veces la probabilidad que los pacientes que tengan anti-dsADN tengan el lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos anti-Ro o SSA (anti-Sjögren's syndrome related antigen A) son inmunoglobulinas contra proteínas de 52 kD y 60 kD asociadas a ARN.^{23,24} La presencia de niveles elevados de anticuerpos contra SSA (Ro) es indicativa de síndrome de Sjögren primario y de lupus eritematoso sistémico. Estos anticuerpos se encuentran en aproximadamente el 60-70% de pacientes con síndrome de Sjögren y el 40-50% de pacientes con lupus eritematoso sistémico.^{25,26} En la presente investigación 50(64,9%) casos presentaron Anti- SSA y síndrome de Sjögren y 7 (8,2%) casos presentaron Anti-SSA y lupus eritematoso sistémico.

La presencia de niveles elevados de anticuerpos contra SSB (La) es indicativa de síndrome de Sjögren primario y de lupus eritematoso sistémico. Estos anticuerpos se encuentran en aproximadamente el 10-40% de pacientes con síndrome de Sjögren y el 6-15% de pacientes con lupus eritematoso sistémico.^{27,28} En la presente investigación 30(39,0%) casos presentaron Anti- SSB y síndrome de Sjögren; además se identificó 1(1,2%) caso de Anti-SSB y el lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos anti-centromeros se asocian a la esclerosis sistémica limitado y se pueden encontrar en 80-95% de pacientes.²⁹ También pueden ser detectados en 8% de los pacientes con la forma difusa, pero también ocurren en el 10-30% de los pacientes con cirrosis biliar primaria.^{30,31} En la presente investigación 30(80,2%) casos presentaron anti Cenp-B y la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST) y existe relación significativa $p < 0,05$ de los Anti-Cenp B y existe 233,43 veces más la probabilidad de que los pacientes que

tengan anti Cenp- B tengan la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST).

En conclusión existe relación de los anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo y el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, la calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (CREST), esclerodermia y la polimiositis.

BIBLIOGRAFÍA

- Kumar S, Aggarwa A. Approach to a patient with connective tissue disease. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2010;77(10): 1157-1164.
- Abumohor P. Enfermedades del tejido conectivo: importancia del diagnóstico precoz. *Revista Médica de Clínica Las Condes*. 2012; 23(4): 391-400.
- Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012; 2012(1):1-12.
- Xue D, Shi H, Smith JD, Chen X, Noe DA, Cedervall T, et al. A lupus-like syndrome develops in mice lacking the Ro 60-kDa protein, a major lupus autoantigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(13):7503-8.
- Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):47-54.
- Agarwal S, Harper J, Kiely PDW. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(5):407-12.
- Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody Determination in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2006;64(3):227-35.
- Kvarnstrom M, Dzikaite-Ottosson V, Ottosson L, Gustafsson JT, Gunnarsson I, Svenungsson E et al. Autoantibodies to the functionally active RING-domain of Ro52/SSA are associated with disease activity in patients with lupus. *Lupus*. 2013;22(5):477-85.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*. 1982;25(11):1271-7.
- Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*. 2012;64(8):2677-86.
- Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *Journal of Clinical Pathology*. 2000;53(6):424-432.
- Martinez-Cordero E, Martinez-Miranda E, Negrete-Garcia MC, Padilla A, Aguilar Leon DE. Anti-dsDNA and Sm autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 1992;11(3):341-345.
- Agarwal S, Harper J, Kiely P. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(5):407-12.
- Gussin H, Ignat G, Varga J, Teodorescu M. Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology*. 2001;44(2):376-383.
- Albon S, Bunn C, Swana G. Performance of a multiplex assay compared to enzyme and precipitation methods for anti-ENA testing in systemic lupus and systemic sclerosis. *Journal of Immunological Methods*. 2011;365(1-2): 126-131.
- Ghedira, I., Landolsi, H., & Mankai, A. Antihistones antibodies in systemic lupus erythematosus, comparison of three assays: elisa, dot blot and immunoblot. *Pathologie Biologie*. 2006; 54(3): 148-154.
- Albon S, Bunn C, Swana G. Performance of a multiplex assay compared to enzyme and precipitation methods for anti-ENA testing in systemic lupus and systemic sclerosis. *Journal of Immunological Methods*. 2011; 365(1-2):126-131.
- Schulte J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity Reviews*. 2009; 8(7): 632-637.
- Catoggio L, Bernstein R, Black C. Serological markers in progressive systemic sclerosis: clinical correlations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1983;42(1): 23-27.
- Shinjo S, Levy-Neto M. Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2010. 50(5): 492-500.
- Tozzoli R, Bizzarro N, Tonutti E, Villalta D, Bassetti D, Manoni F, et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody test in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;117(2):316-24.
- Severiche D, Escobar M, Naranjo L, García A, Vahos C, Duque G. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: Características clínicas e inmunológicas. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2004;21(4):183-92.
- Aggarwal A. Role of autoantibody testing. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2014; 28(6): 907-20.
- Mierendorf S, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. *Hosp Med Clin*. 2012;1: 370-7.
- Manoussakis M, Kistis K, Liu X, Aidinis V, Guialis A, Moutsopoulos H. Detection of anti-Ro (SSA) antibodies in autoimmune diseases: comparison of five methods. *British J Rheumatol*. 1993; 32(6): 449-455.
- Reichlin M and Scofield RH. SSA(Ro) autoantibodies. En: James B. Peter and Yehuda Shoenfeld eds. *Autoantibodies*. Elsevier, 1996.
- Tzioufas A, Moutsopoulos H. Clinical significance of autoantibodies to Ro/SSA and La/SSB. En: van Venrooij WJ and Maini RN eds. *Manual of Biological Markers of Diseases*. Kluwer Academic Publishers, 1996.
- Wahren M, Tèngner P, Gunnarsson I, Lundberg I, Hedfors E, Ringertz NR, Pettersson I. Ro/SS-A and La/SS-B antibody level variation in patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1998;11(1):29-38.
- Boire G, Gendron M, Monast N, Bastin B, Menard H. Purification of antigenically intact Ro ribonucleoproteins; biochemical and immunological evidence that the 52-kD protein is not a Ro protein. *Clinical and experimental Immunology*. 1995;100(3):489-498.
- Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1980; 15(2):202-205.
- Hanke K, Uibel S, Bruckner C, Dahnrich C, Egerer K, Hiepe F, Schulzberger W, Riemekasten G. Anti-CENP-B antibodies identify a subgroup of systemic sclerosis patients presenting more frequently sicca syndrome and less frequently lung fibrosis, cardiac and vascular involvement- analysis of the Charite SSc cohort. En: Conrad K et al. (Hrsg.). *From Etiopathogenesis to the prediction of autoimmune diseases: Relevance of Autoantibodies*. Pabst Science Publisher ;5(2007): 477-478.

casos clínicos

Enfermedad de Erdheim-Chester. Serie de diecinueve casos y un diagnóstico diferencial de relevancia

Alejandro Reibaldi¹, Lorena Sager¹, Romina Calvo¹, Jesica Gallo², Alberto Ortiz¹, Susana Roverano¹, Diego Baena³, Francisco Caeiro³, G. Robai⁴, Sergio Paira¹

¹Hospital J. M. Cullen (Santa Fe, Argentina); ²Hospital Olga Stucky de Rizzi (Reconquista, Argentina); ³Hospital Privado (Córdoba, Argentina); ⁴Hospital del Llano (Corrientes, Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad de Erdheim-Chester; histiocitosis, macrófagos espumosos, células gigantes, xantomas, xantogranulomas, osteoesclerosis

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una histiocitosis de células no Langerhans de presentación proteiforme y escaso conocimiento. Se presenta una serie de 19 casos de 4 centros, registrados de junio de 2012 a junio de 2019. Se incluyeron aquellos pacientes con clínica, anatomía patológica e inmunohistoquímica característica de la enfermedad. Se excluyeron pacientes con hallazgos indefinidos.

Resultados: al igual que en la literatura, el compromiso más frecuente fue el óseo por imagenología, la mitad de estos sintomático. Nuestra serie presenta mayor incidencia de mujeres (casi 70%). Siete pacientes presentaron nódulo mamario como forma de presentación. La mayoría recibieron dosis media de esteroides asociado a otra droga inmunosupresora. La mortalidad fue del 16%.

Conclusión: comunicamos una serie de pacientes con la EEC mencionando las características más destacables. Es llamativo el número de pacientes con afectación mamaria, por lo cual proponemos téngase en cuenta en el diagnóstico diferencial de la patología tumoral mamaria.

ABSTRACT

Key words:

Erdheim-Chester disease; histiocytosis, foamy macrophages, giant cells, xanthomas, xanthogranulomas, osteoesclerosis

Erdheim-Chester disease (ECD) is a non-Langerhans histiocytosis, protein manifestations at start and little known. We included 19 patients from June 2012 to June of 2019. Inclusion criteria: clinical features, histopathology and immunostaining compatible with ECD. We excluded patients with undefined features.

Results: Bones were the most frequent affected, half of them were asymptomatic. Seventy per cent of the patients were women, and 7 of them developed a nodule breast as first manifestation of ECD. The patients were treated with corticosteroids associated or not with immunosuppressants. The mortality rate was 16%.

Conclusion: we reported a series of patients with ECD, enhancing the most frequent features. It is striking the number of patients with breast involvement; we propose to include the Erdheim-Chester disease in differential diagnosis of breast tumor.

Correspondencia:

Hospital José María Cullen
Avenida Freyre 2150- (3000) Santa Fe
alejandreibaldi@outlook.com

Introducción

La enfermedad de Erdheim-Chester (EEC) es una rara forma de histiocitosis de células no Langerhans descrita hace casi 100 años por Jakob Erdheim y su alumno William Chester como una "granulomatosis lipoidea".¹ Es considerada actualmente una enfermedad xantogranulomatosa diseminada e infiltrativa.²

Los histiocitos pueden ser divididos en dos grupos de acuerdo a sus características

inmunohistoquímicas. El primero deriva del grupo monocitos/macrófagos e incluye monocitos macrófagos y células de Kupffer; y el segundo deriva de las células dendríticas de Langerhans que desarrollan el grupo de las antes llamada "histiocitosis X". Las histiocitosis de células Langerhans y no Langerhans difieren en su histopatología e inmunohistoquímica, pudiendo coexistir en un mismo paciente.

Si bien es una entidad considerada infrecuente, se ha visto un incremento en la comunicación de casos.

En cuanto a su origen se consideraba desconocido o de causas inflamatorias hasta el 2012 cuando cambió el paradigma debido a un comunicado de Haroche y cols.³ que demostraba la mutación del BRAF V600E (mutación activadora del proto-oncogen BRAF) en más de la mitad de los pacientes de la serie con EEC y en un alto porcentaje de pacientes con histiocitos de células de Langerhans (HCL) sugiriendo un origen común. Esto permitió reclasificar la enfermedad como una neoplasia. Posteriormente se ha comunicado esta mutación y otras en diferentes porcentajes. La EEC puede afectar cualquier órgano, por lo cual el espectro clínico va desde hallazgos imagenológicos o anatomopatológicos incidentales hasta infiltración multisistémica con compromiso vital.

Histopatológicamente se evidencia infiltración xantogranulomatosa de los órganos por histiocitos espumosos y células gigantes de Touton e inmunohistoquímica compatible con células no Langerhans CD1a negativo, CD68 positivo y S100 mayormente negativo.

Se demostró una disminución de la mortalidad comunicada a 3 años (del 20 al 60%)^{2,4,5} gracias a un diagnóstico temprano y una mejor comprensión fisiopatológica pudiendo desentrañar nuevos "targets" para el tratamiento.

Tabla 1. Características clínicas de la serie de casos

Características clínicas	N=19 (%)
Afectación ósea imagenológica	68,42%
Dolor óseo	36,8%
Nódulo mamario	36,8%
Riñones peludos ("Hairy kidney")	31,6%
Síntomas sistémicos	31,6%
Afección cutánea	26,3%
Afectación cardiovascular	21%
Fibrosis retroperitoneal	21%
Afección de sistema nervioso central	15,8%
Muerte	15,8%

Material y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte, descriptivo, multicéntrico. Evaluamos las características clínicas y los estudios complementarios de 19 pacientes con Enfermedad de Erdheim-Chester vistos en el Servicio de Reumatología del Hospital J.M. Cullen de Santa Fe, en el Hospital Olga Stuky de Rizzi de la ciudad de Reconquista, Hospital el Llano de Corrientes y el Hospital Privado de Córdoba entre marzo de 2014 a junio de 2019. Criterios de inclusión: todos los pacientes con sospecha clínica de la enfermedad, quienes también debían contar con anatomía patológica e inmunohistoquímica características de la misma.

Criterios de exclusión: aquellos pacientes en los que no pudiera practicarse biopsia o no fuera compatible la clínica de la enfermedad o diagnosticados de otra patología.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS statistics 19 y las variables se expresan en forma de porcentajes, medias y medianas según corresponda.

Objetivo

Comunicar una serie de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Erdheim-Chester, con sus principales características clínicas, imagenológicas, histológicas e inmunológicas y comparar los datos obtenidos de nuestra serie con las series publicadas.

Resultados y discusión

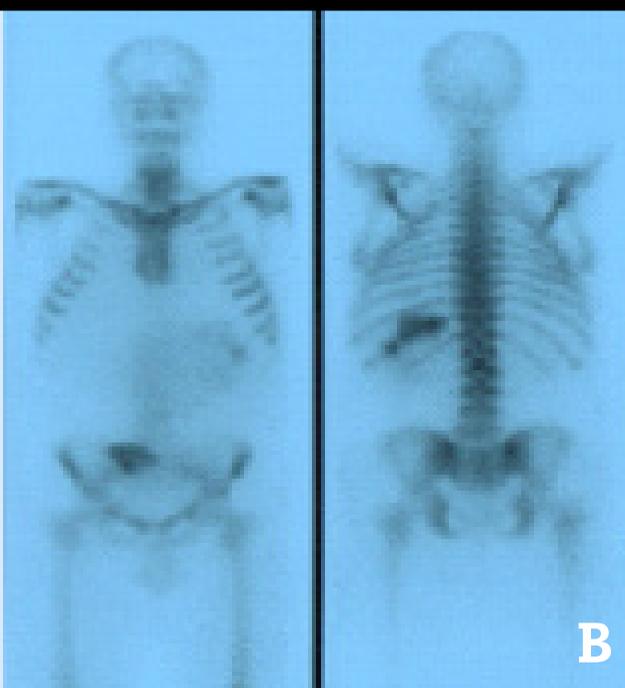
Se describen 19 pacientes de 4 centros de reumatología, uno del Hospital del Llano Corrientes, dos del hospital Privado de Córdoba, cinco del hospital de Reconquista Hospital Olga Stuky de Rizzi y once del Hospital Cullen de Santa Fe. Demográficamente nuestros pacientes presentaron mayor proporción de mujeres (13/19), a diferencia de otras series;⁶ con una edad de diagnóstico media de 42 años (30-65), un poco menor a la de otras series^{7,8} tal vez por el mayor conocimiento de esta entidad en los últimos años.

Las manifestaciones clínicas más relevantes se ilustran en la **tabla 1**, entre ellas debemos mencionar en primer lugar el compromiso óseo, asintomático en aproximadamente 68% de los casos, y descrito desde el punto de vista de las imágenes como osteoesclerosis metafisaria de huesos largos, principalmente fémur en su porción distal y tibia, y con mucha menor frecuencia en miembros superiores. Esta característica es uno de los signos más sugerentes de la enfermedad (**foto 1, A**). Para evidenciarlo utilizamos 3 métodos imagenológicos diferentes: radiografía de huesos largos, RMN de miembros inferiores y centellograma óseo marcado con Tc99. Muchos de nuestros pacientes no presentaban evidencia de afectación ósea en la radiología, pero si evidenciada con los restantes métodos, como se describe en el trabajo de Haroche y Arnaud⁶. A pesar de esto la radiografía es el método de elección como estudio inicial. De este 70% con imágenes patológicas solo la mitad (36%) presentaban síntomas, expresado como dolor óseo, y el sitio más frecuentemente referido por los pacientes fueron las rodillas. Esta

Foto 1



Radiografía de fémur



Centellograma óseo TC99

característica de dolor y aumento de la captación centellográfica (foto 1, B) en el fémur distal y tibia proximal es muy sugestiva de la enfermedad pero no patognomónica.

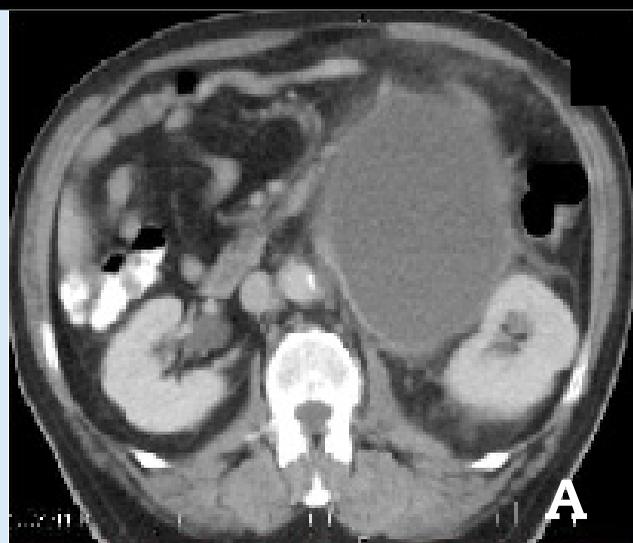
En segundo lugar, encontramos 7/19 pacientes con tumor mamario. Este no es un compromiso frecuente en la EEC. De estas 7 pacientes, 3 presentaron concomitantemente otra afectación orgánica (1 compromiso óseo radiológico, 1 cutáneo y 1 pérdida de peso) y 4/7 lesión mamaria aislada.

Se presentó previamente desde nuestro servicio una serie de pacientes, donde 4/8 presentaron la mama como

único órgano afectado,⁹ y habiendo escasas comunicaciones similares en la literatura^{10,11} creemos que esta manifestación nos ha sido más prevalente debido a la inclusión y búsqueda de la EEC en el diagnóstico diferencial de la patología tumoral mamaria (mastitis granulomatosa, tumores benignos y cáncer de mama); sobre todo en aquellas pacientes con recaídas posteriores al tratamiento quirúrgico.

El compromiso retroperitoneal (observado en casi un tercio de los pacientes) y perirrenal es frecuente y conducen a una alta morbilidad.⁸ De hecho, la afectación de la celda re-

Foto 2



Riñones peludos ("Hairy kidney")

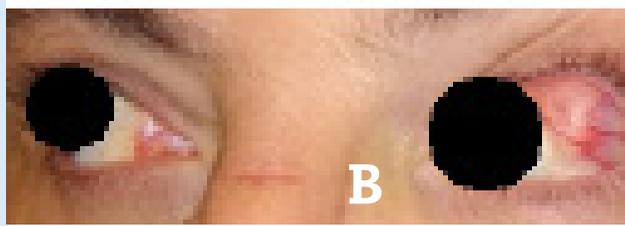


Fibrosis retroperitoneal

Foto 3. Lesiones xantomatosas en cara



Xantogranulomas palpebrales



Xantomas conjuntivales

nal es mucho más habitual que el compromiso parenquimatoso renal. Tomográficamente la lesión perirrenal definida como “Hairy kidney” (riñones peludos)¹² fue encontrada en 6 casos representando el 31,6% (foto 2 A). Esta es una frecuencia menor a la informada en las diferentes series^{2,6,7}. Otra faceta de la afectación perirrenal lo constituye el compromiso periaórtico (coated aorta).¹³ Se genera un recubrimiento periaórtico, que puede involucrar además a las arterias renales generando hipertensión arterial de difícil control o estenosis ureteral bilateral con la consecuente insuficiencia renal crónica habitualmente de causa obstructiva⁸. En nuestra serie encontramos 4 pacientes con fibrosis retroperitoneal, y dos con periaortitis. Cabe señalar que este signo de “coated aorta” es similar a la fibrosis retroperitoneal idiopática (FRI) (foto 2 B), con la diferencia del compromiso de todas las caras de la aorta en la EEC, de ahí su nombre, en cambio la FRI respeta

la cara posterior. Por lo tanto, se debe dudar del diagnóstico de FRI cuando la fibrosis involucra todas las caras de la aorta, es alta y/o mediastinal.¹³ Tres de estos pacientes desarrollaron IRC de causa obstructiva.

Encontramos un 31,6% de pacientes que presentaron síntomas sistémicos, dentro de estos los más frecuentes fueron la fiebre y la pérdida de peso.

El compromiso cutáneo de la EEC se ve hasta en un 30% de las series,¹⁴ mayormente descrita como lesiones palpebrales bilaterales semejantes a xantelasmas planos. En nuestra casuística evidenciamos 5 pacientes con lesiones cutáneas, de estos solo 2 presentaban lesiones palpebrales (9% del total) (foto 3 A) y los restantes 3 lesiones inespecíficas (dermatitis crónica espongiótica, un paciente con eritema nodoso, y uno con erupción maculopapular de extremidades). Uno de nuestros pacientes presentaba lesiones cornea-

Foto 5. Lesión xantomatosa sobre Tendón de Aquiles

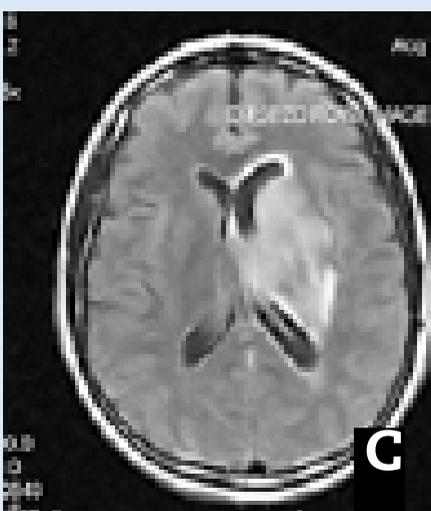
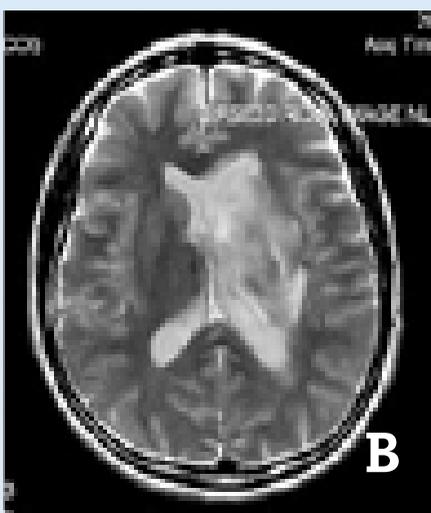
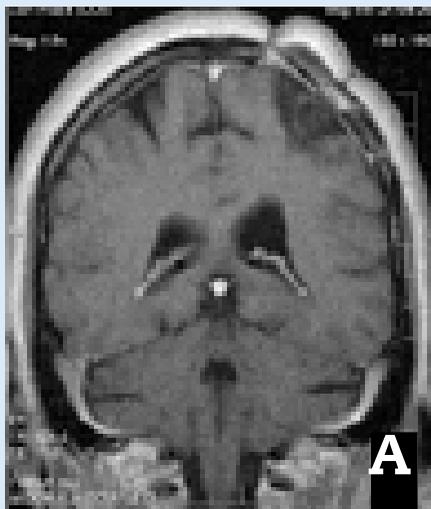


Inspección



Pieza quirúrgica

Foto 4. Lesiones ocupantes de espacio a nivel de SNC, xantogranulomas únicos de diferente localización



B y C corresponden al mismo paciente

les xantomatosas (Foto 3, B y C).

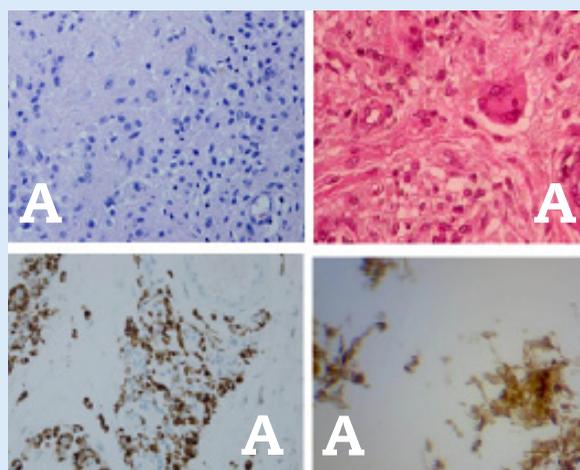
La afectación del sistema cardiovascular(CVC) es uno de los compromisos más frecuentes, aunque habitualmente asintomática, describiéndose desde 23 a más del 60 % según las series.² Entre las alteraciones observadas la característica “coated aorta”, el derrame pericárdico, que raramente llega al taponamiento cardiaco, y el pseudotumor del atrio derecho son las más mencionadas. La pesquisa del compromiso CVC en esta enfermedad debe ser realizado sistemáticamente dado que es un parámetro de mal pronóstico. En la presente serie 4/7 pacientes presentaron alteración a este nivel: 2 pacientes con isquemia de miocardio que desarrollaron insuficiencia cardiaca y 2 pacientes con periaortitis abdominal.

El compromiso del aparato respiratorio puede evidenciarse en la mitad de los pacientes como afección parenquimatosa 53% y pleural 41%^{6,7}. Habitualmente es asintomático y no modifica el pronóstico de la enfermedad. Los patrones imagenológicos mayormente vistos son reticulointerstitial con engrosamiento septal en radiografía simple, y áreas de vidrio esmerilado con opacidades nodulares centrilobulares en la TACAR (tomografía axial computada de alta resolución).¹⁵ En nuestra serie 2/7 pacientes en los que se realizó TAC presentaron patrón interstitial. Ningún paciente de la serie refirió síntomas respiratorios.

A nivel de Sistema nervioso central (SNC) 2 pacientes presentaron lesión ocupante de espacio (foto 4 A,B y C), y uno masa retrorbitaria bilateral. Dos de nuestros pacientes presentaban síntomas compatibles con diabetes insípida (el trastorno endocrinológico más frecuentemente hallado).^{16,17}

El compromiso de SNC se describe hasta en la mitad de los pacientes (51%)^{7,8} mayormente asintomático, sin embargo junto con el compromiso del aparato cardiovascular es un marcador independiente de mal pronóstico⁴.

Foto 6



- A. Histiocitos espumosos
- B. Célular gigantes de Touton
- C. Inmunomarcación S100 positivo
- D. Inmunomarcación CD68 positivo

Es de destacar un paciente con lesión tumoral de partes blandas en tendón de Aquiles (**Foto 5 A y B**) con diagnóstico histológico de xantogranuloma que asocia osteoesclerosis en la radiografía de huesos largos.

El diagnóstico de la enfermedad de Erdheim-Chester es dificultoso por su gran espectro de manifestaciones y su poco conocimiento, así lo demuestra el creciente número de comunicaciones de la enfermedad en los últimos años a partir de su difusión. Una vez sospechada por las alteraciones clínicas y/o signos imagenológicas sugestivos la evidencia del patrón histológico e inmunohistoquímico son fundamentales para consolidar el diagnóstico. Clásicamente se describe infiltración xantogranulomatosa, histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas de Touton, pudiendo presentar áreas de fibrosis circundante e infiltrado linfoplasmocitario. Es requisito indispensable que la marcación evidencie células no Langerhans CD1a negativas, CD 68 y CD 163 positivas, con variabilidad para la proteína S100 (habitualmente negativa).

Puede distinguirse de las otras histiocitosis de células no Langerhans como la Enfermedad de Rosai Dorfman por la característica emperipolesis de esta última, y del xantogranuloma juvenil porque no posee una de las características fundamentales de la EEC, la osteoesclerosis ósea.

Sobre nuestra serie la histología evidencia los característicos histiocitos espumosos en 68,42% de los casos (**foto 6 A**), las células gigantes multinucleadas de Touton en más de la mitad de las muestras (52,6%) (**foto 6 B**), presentando proteína S100 más de la mitad de las muestras (63%) (**foto 6 C**) y CD68 positivo en todos los casos (**foto 6 D**).

Tres de las muestras presentaban además CD1a positivo no pudiendo descartarse la coexistencia de una histiocitosis de células de Langerhans. En cuanto a esto último se des-

cribe ampliamente en la literatura la asociación de las diferentes histiocitosis (principalmente EEC y LHC); de hecho se considera que estas entidades tienen mucho en común en cuanto al desarrollo fisiopatológico.⁸ En nuestro departamento no pudimos realizar la medición de la mutación BRAF V600E.

El tratamiento de elección dependerá de la severidad de la enfermedad y la positividad para la mutación de la proteína BRAF V600E, dado que se puede utilizar un inhibidor directo de esta tirosin quinasa, el vemurafenib. La droga de elección en enfermedad leve o mutación desconocida sigue siendo el interferón alfa. Parece interesante una comunicación de tratamiento con prednisona asociada a sirolimus,⁵ de mayor accesibilidad en nuestro país debido a que no contamos con la aprobación para utilizar las drogas antes mencionadas en esta patología. Finalmente, de los 19 pacientes tres fallecieron: uno de causa cardíaca, uno por falla renal y otro secundario a sepsis.

Conclusión

A pesar de la mayor difusión de la enfermedad en los últimos años, la confusión patológica y la demora diagnóstica siguen siendo muy frecuentes. Presentamos las características clínicas e imagenológicas más destacables de la enfermedad en nuestra serie de pacientes y las comparamos con otras series.

Es remarcable el número de pacientes con afectación mamaria de esta serie no encontrándose más que reportes aislados de dicha manifestación en el resto de la literatura, por lo cual proponemos téngase en cuenta en el diagnóstico diferencial de la patología tumoral mamaria, tanto benigna como maligna.

BIBLIOGRAFÍA

- Chester, W. Uber lipoidgranulomatose. Virchows Arch Pathol Anat 1930. 279:561-602
- Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. C. Veyssier-Belot; et al. Medicine vol. 75 num. 3 USA 1996.
- Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120(13):2700-2703.
- Arnaud L, Hervier B, Ne el A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis
- Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M, et al. Sirolimus plus prednisona for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. Blood. 2015;126(10): 1163-1171.
- Haroche J; Arnaud L; Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Curr Rheumatol Rep (2014) 16:412 DOI 10.1007/s11926-014-0412-0.
- Juano s Iborra M, et al. Enfermedad de Erdheim-Chester: estudio de 12 casos. Med Clin (Barc). 2012. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.05.001).
- The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Juvianee I, Estrada-Veras, Kevin J, O'Brien, et al. 14 FEBRUARY 2017 x VOLUME 1, NUMBER 6. Blood advances.
- Roverano S; Gallo J; Ortiz A. Et al. Erdheim-Chester disease: description of eight cases. Clin Rheumatol 2016; 35 (6): 1625-9.
- Erdheim chester disease involving the breast a rare but important differential diagnosis. Shuangping G, qingguo Y. Elsevier human pathology. 2014
- Erdheim-Chester Disease Presenting as Bilateral Clinically Malignant Breast Masses. Provenzano E et al. Case report. Am J SurgPathol Volume 34, Number 4, April 2010.
- W. J. Triffo, R. B. Dyer: The "hairy kidney" sign. Abdom Radiol (2016) DOI: 10.1007/s00261-016-0937-y.
- Serratrice J, Granel B, De Roux C, et al. "Coated aorta:" a new sign of Erdheim-Chester disease. J Rheumatol 2000;27:1550-1553
- Erdheim-Chester Disease. J Haroche, L Arnaud, Cohen-Aubart, et al. Curr Rheumatol Rep (2014) 16:412 DOI 10.1007/s11926-014-0412-0
- Pulmonary involvement with erdheum chester disease: radiographic and CT findings. Wittenberg K; Swensen S; Myers J. AJR:174, 2000.
- Mazor et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013, 8:137 [http:// www.orphand.org/content/8/1/137](http://www.orphand.org/content/8/1/137)
- Adam Z, Balsikova K, et al. Central diabetes insipidus in adult patients--the first sign of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Three case studies and literature review. Vnitro-lekarstvi 2010, 56:138-148.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



casos clínicos

Lesiones destructivas de la línea media: diagnóstico diferencial con Vasculitis Asociada a ANCA

Máximo Cosentino, Claudia Pena, Adriana Carina Testi, Martín Capurro, Lucila García Var, María Victoria Martire, Florencia Setien, Mercedes Argentina García

Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) (San Martín, Buenos Aires, Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

granulomatosis con poliangeítis, linfoma, lesión destructiva de la línea media

Presentamos los casos clínicos de tres pacientes adultos jóvenes de origen boliviano, que fueron hospitalizados en salas de clínica médica de un hospital de tercer nivel por manifestaciones de la vía aérea superior y lesiones de las estructuras de la línea media. Reumatología evaluó la posibilidad del diagnóstico de Vasculitis asociada a ANCA, la cual es un diagnóstico diferencial de la entidad conocida como "lesión destructiva de la línea media". En todos los casos se arribó al diagnóstico definitivo de Linfoma T luego de un exhaustivo estudio histopatológico.

ABSTRACT

Key words:

granulomatosis with polyangiitis, lymphoma, destructive lesion of the midline

We present clinical cases of three Bolivian young adults who were hospitalized in the medical clinic rooms of a third level hospital for upper airway manifestation and lesions of the midline structures. Rheumatology service evaluated the diagnosis of ANCA associated Vasculitis, which is a differential diagnosis of the entity known as midline destructive lesion. In all cases, the final diagnosis of T lymphoma was reached after an exhaustive histopathological study.

Correspondencia:

Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA)
Calle 1 entre calles 69 y 71 (San Martín)
Maxic_330@hotmail.com

Introducción

Las lesiones destructivas de la línea media (LDLM) son una entidad poco frecuente que constituye un desafío diagnóstico debido a que existen numerosas afecciones que se presentan con signos y síntomas similares.¹ Dentro de los principales diagnósticos diferenciales se deben tener en cuenta el Linfoma de células NK/T nasal, sarcoidosis, Granulomatosis con Poliangeítis (GPA), infecciones e inhalación de cocaína. En la GPA, el compromiso de la vía aérea superior es la manifestación inicial más frecuente y se presenta en 80-90% de los casos en el transcurso de la enfermedad.² La inflamación nasal puede llevar a la formación de úlceras, perforación del tabique y colapso de la nariz con deformación en silla de montar. El abordaje diagnóstico debe incluir historia clínica completa, examen físico detallado de la cavidad oral y nasal, laboratorio general e inmunológico, imágenes y la biopsia del sitio afectado. El interés de presentar esta serie de casos radica en reforzar el conocimiento de la gran cantidad de diagnósticos diferenciales de las Vasculitis con afectación de la vía aérea superior, especialmente las localizadas, lo que puede generar que el diagnóstico definitivo de estos pacientes demore meses o años. Por otra parte, en ocasiones, la dificultad en arribar al diagnóstico correcto lleva al tratamiento de forma empírica de las afecciones previamente mencionadas hasta obtener el resultado de los exámenes complementarios lo que puede generar eventos adversos y aumentos en los costos de salud.³

Presentación de casos

Caso Clínico 1

Paciente de sexo femenino de 18 años de edad de nacionalidad boliviana, derivada para estudio de lesiones inflamatorias en vía aérea superior (**Figura 1**). Se realizó interconsulta con Reumatología para descartar Vasculitis Asociada a ANCA (VAA). Presentó lesiones que condicionaban estenosis traqueal, compromiso de senos paranasales, celdillas mastoideas y ocupación de caja timpánica. No presentaba otra manifestación sistémica de enfermedad autoinmune. Los anticuerpos ANCA-citoplasmático/proteinasa 3 (ANCA-C/PR3), ANCA-perinuclear/mieloperoxidasa (ANCA-P/MPO) y Anticuerpos anti nucleares (ANA) resultaron negativos. Todas las serologías virales, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), fueron negativas. El estudio bacteriológico del material de biopsia de nasofaringe fue negativo para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y leishmaniasis. Múltiples biopsias informaron infiltrado inflamatorio activo con necrosis, sin signos de vasculitis ni evidencia de proceso granulomatoso o linfoproliferativo, y estudio inmunohistoquímica (IHQ) negativo. Se realizó biopsia ampliada de nasofaringe con inmunohistoquímica con informe final de Linfoma de células T de la línea media. La paciente falleció por shock hipovolémico por sangrado masivo a nivel orofaríngeo.

Figura 1. Lesión ulcerativa que compromete paladar duro y blando



Lesión ulcerativa que compromete paladar duro y blando

Caso Clínico 2

Paciente de sexo masculino de 27 años de edad, de origen boliviano, derivado por el servicio de Otorrinolaringología para estudio de sinusitis a repetición de 6 años de evolución. Se realiza Tomografía Computarizada (TC) de macizo facial en la cual se evidencia pan-sinusopatía, adelgazamiento óseo e impermeabilidad de infundíbulo izquierdo (**Figura 2**). Se realizó biopsia de las lesiones la que no informa atipia ni proceso granulomatoso. Los cultivos para gérmenes comunes, micobacterias, hongos y leishmaniasis fueron negativos, junto con la serología de HIV. En la evolución el paciente progresó con pérdida de peso, astenia, adinamia, sudoración nocturna y equivalentes febriles, junto con hematuria y proteinuria de 570 mg/24 hs. Debido a la sospecha de VAA se solicitó laboratorio inmunológico: ANA 1/80 moteado fino con ANCA-C PR3 y ANCA-P MPO negativos. Una nueva biopsia de mucosa de región paranasal derecha con técnicas de IHQ informa: CD45 RO y CD3 positivo; CD56 positivos; CD20 negativo; KI67 positivo 90%. Estos hallazgos sugieren proceso linfoproliferativo T. El paciente es derivado al servicio de Hematología para tratamiento quimioterápico, que continúa hasta la actualidad.

Caso Clínico 3

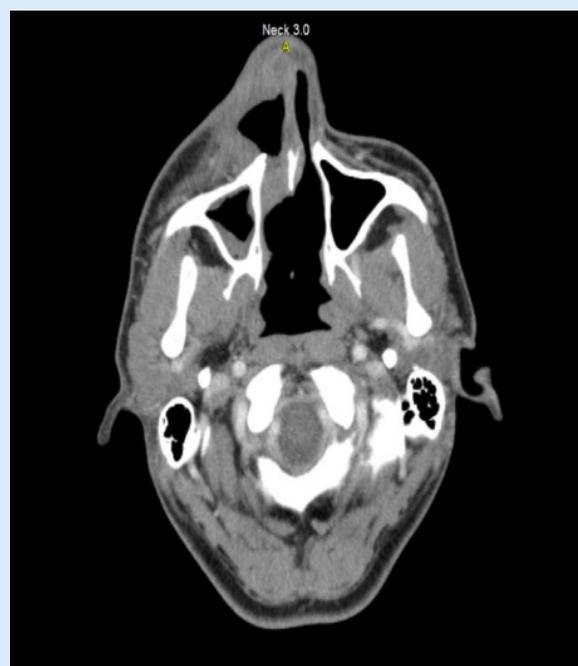
Paciente de sexo masculino de 22 años de edad, de origen boliviano, con antecedente de enfermedad de Chagas, derivado al servicio de Reumatología por lesión exofítica con ocupación de fosa nasal derecha de 1 año de evolución; la cual se acompañaba de síndrome febril prolongado, poliademomegalias y lesiones nodulares compatibles con eritema nodoso. La TC de tórax, cuello y macizo facial informó engrosamiento mucoso pansinusual, múltiples adenomegalias cervicales y axilares bilaterales, e hipertrofia amigdalina. Los hemocultivos para gérmenes comunes y hongos, las serologías para HIV y micosis profunda, la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) y los anticuerpos (ANCA-C PR3, ANCA-P MPO y ANA) fueron negativos. Se realizó biopsia de ganglio cervical de 1.5 cm donde se observa proliferación masiva de células de pequeño y mediano tamaño. El resultado de las técnicas de IHQ fue positivo para CD3, CD45 RO y CD5; negativas para CD20, CD79, CD56, CD10, CD23, CD15 y CD30. El marcador tumoral KI-67 fue positivo en el 80% de la proliferación estudiada. Las características morfológicas y el resultado de la IHQ sugieren el diagnóstico de Linfoma de Células T, por lo que inició tratamiento quimioterápico presentando reacción adversa (reacción leucemoide) y evolucionando al óbito.

Discusión

Se presentan tres casos de pacientes jóvenes, que presentaron lesión destructiva de la línea media (LDLM), con diagnóstico final de linfoma T. Queremos destacar que en los tres casos hubo retraso en el diagnóstico por presentar manifestaciones clínicas y de laboratorio que orientaron erróneamente al diagnóstico de vasculitis. Las LDLM comprenden un amplio espectro de entidades clínicas dentro de las cuales se encuentra el linfoma NK/T de tipo nasal que representa el 1.4% de todos los linfomas, se describe con mayor frecuencia en hombres, entre la quinta y sexta década de la vida,⁴ sin embargo, los pacientes que describimos tenían entre 18 y 27 años de edad al comienzo de su enfermedad. Destacamos el hecho que los tres casos corresponden a pacientes de origen boliviano y de etnia mestiza, asociación que no ha sido descrito con este tipo de linfoma hasta la actualidad. En la literatura consultada en linfoma NK/T, predomina en países asiáticos (7-10%), siendo el segundo linfoma periférico más frecuente luego de los gastrointestinales. Cifras similares se observan en población nativa de América Central y Sudamérica, destacando la mayor prevalencia en México y Perú mientras que en los Estados Unidos y Europa la frecuencia descrita es tan baja como el 1,5 % de los linfomas.^{5,6,7}

Los síntomas iniciales de presentación de las LDLM son muy variados, afectando principalmente las estructuras de la vía aérea superior,⁸ al igual que en nuestros casos que comenzaron con sinusitis crónicas a repetición, lesión exofítica nasal, ulceración del paladar y compromiso otológico y mastoideo, descrito este último en la literatura en un 25-40% de los pacientes con GPA9.

Figura 2.



TC corte axial de cráneo a nivel de senos maxilares, que evidencia alteración densitométrica de partes blandas de la región maxilar derecha, con engrosamiento mucoso nasal y sinusopatía maxilar derecha. No se observan cambios a nivel óseo

En cuanto al diagnóstico de las LDLM se recomienda la exclusión de procesos infecciosos granulomatosos y neoplásicos, seguido por el estudio de cuadros inflamatorios como vasculitis, sarcoidosis, lesiones inducidas por cocaína, y en última instancia, considerarlo idiopático.⁸ Los estudios de imágenes son inespecíficos siendo las alteraciones más frecuentemente descritas la sinusopatía con engrosamiento de la mucosa, lesiones ocupantes de espacio, obliteración del ostium y lesiones en paladar,⁸ como se pudo observar en todos nuestros pacientes. Tanto la Tomografía Computada como la resonancia magnética se utilizan para evaluar la extensión, controlar la progresión a lo largo del tiempo y determinar la respuesta a los tratamientos. En el estudio de vasculitis, cuando se combinan las pruebas de IFI y ELISA para la detección de ANCA, la sensibilidad y especificidad superan el 90% y el 98%, respectivamente.⁹ Si bien en nuestros 3 casos ambas técnicas resultaron negativas, hemos considerado el antecedente que hasta el 20% de los pacientes con vasculitis activa carecen de ANCA, porcentaje que puede aumentar al 30% en la forma limitada de la enfermedad.⁹ Por otra parte pacientes con linfomas pueden cursar con ANCA positivos entre 3-8% de casos dependiendo del tipo histológico del linfoma.¹⁰ La positividad de anticuerpos antinucleares observada en uno de los casos, es otro elemento confundidor que nos hace destacar los estudios que describen una prevalencia del 19% en pacientes con Linfoma

no Hodgkin, predominando el patrón moteado y nucleolar.¹¹ La histopatología junto con la inmunohistoquímica (IHQ) cumple un rol fundamental para el diagnóstico final. Los hallazgos en nuestros pacientes fueron compatibles con la histopatología clásica descrita de esta entidad que presenta abundante infiltrado inflamatorio polimorfo con células malignas atípicas, y en la IHQ un fenotipo de células NK, las cuales son positivas para CD2, CD3 y CD56, pero a diferencia de las células NK normales son negativas para CD16 y CD57.^{4,12} La GPA presenta características histopatológicas distintas representadas por la presencia de granulomas de células gigantes multinucleadas y vasculitis necrotizante asociado a infiltrado inflamatorio crónico formado por linfocitos, células plasmáticas e histiocitos.¹³

Conclusión

Hemos presentado tres casos correspondientes a pacientes jóvenes con lesiones necrotizantes, invasivas de la línea media cuyo diagnóstico final fue linfoma NK/T. Como observamos en la literatura, arribar al diagnóstico etiológico definitivo de LDLM es dificultoso, pero destacamos un factor indispensable en el proceso del diagnóstico: la sospecha diagnóstica. Esta es la que impulsa el estudio histológico precoz con las técnicas adecuadas permitiendo ofrecer al paciente un retraso vital al momento del diagnóstico adecuado y un tratamiento específico

BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchi FA, Gerbino G, Tosco P, Tanteri G, Gatti G, Ramieri G. Progressive midfacial bone erosion and necrosis: Case report and differential diagnosis. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 42 (2014) 1698-1703
2. Maldonado Cocco Jose A, Citera Gustavo: Libro Reumatología.
3. Battagliotti Carlos, Pons-Estel Bernardo: Libro Vasculitis Sistémicas- toma de decisiones. Capítulo noveno: granulomatosis de Wegener.
4. Al Shawabkeh MA, Al Sulaiti M, Al Sa'ey H, Ganesan S. Nasal Type Extranodal Natural Killer/T (NK/T) Cell Lymphoma Presenting as Periorbital Cellulitis: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2016 Dec 9; 17:934-938.
5. Silva Feistner M, Rojas Lechuga MJ, Ortiz E, Molgo M. Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma, nasal-type with primary cutaneous involvement. A case report. *Rev. Chil. Pediatr.* vol.89 no.2 Santiago abr. 2018. Epub 04-Abr-2018
6. Gaal K, Sun N, Hernandez A, Arber D. Sinonasal NK/T-cell Lymphomas in the United States. *The American Journal of Surgical Pathology*: November 2000 - Volume 24 - Issue 11 - p 1511-1517.
7. Torre Iturraspe A, Llorente Pendras S, De Vicente Rodríguez JC, Junquera Gutiérrez LM, López-Arranz Arranz JS. Nasal T/NK cell lymphoma. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* vol.27 no.2 Barcelona mar./abr. 2005.
8. Rodrigo JP, Suárez C, Rinaldo A, Devaney KO, Carbone A, Barnes L, Heffner DK, Ferlito A. Idiopathic midline destructive disease: fact or fiction. *Oral Oncology* (2005) 41, 340-348.
9. 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 Apr; 23(2): 165-171.
10. Bilici A, Yapici HS, Ercan S, Seker M, Oven Ustaalioglu BB, Salman T, Orcun A, Gumus M. The prevalence and significance of autoantibodies in patients with non-Hodgkin's lymphoma: are they correlated with clinicopathological features? *Journal of BUON* 17: 502-507, 2012.
11. Guyomard S, Salles G, Coudurier M, Rousset H, Coiffier B, Bienvenu J, Fabien N. Prevalence and pattern of antinuclear autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Hematology*, 2003. 123. 90-99.
12. Shah SN, Mistry PR, Chauhan GR, Chauhan V, Pillai J. Nasal NK/T Cell Lymphoma Presenting with Perforation of Palate: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar; 11(3): MD01-MD03
13. Ladrón de Guevara D, Cerda F, Carreño MA, Piottante A, Bitar P. Actualización en el estudio de Granulomatosis con Poliangeitis (Granulomatosis de Wegener). *Rev Chil Radiol* 2019; 25(1): 26-34.

casos clínicos**Policondritis recidivante como fenómeno paraneoplásico en paciente con síndrome mielodisplásico****Nadia Riscanevo, Diego Baenas, Janet Flores, Francisco Caeiro, Verónica Saurit, Alejandro Alvarelos, Juan Pablo Pirola, Julieta Olmedo, Gastón Caeiro**

Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba (Argentina)

RESUMEN**Palabras clave:**

Síndrome mielodisplásico; policondritis recidivante; síndrome paraneoplásico

Key words:

Myelodysplastic syndromes; relapsing polychondritis; paraneoplastic syndromes

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas, caracterizadas por hematopoyesis ineficaz con riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda. Pueden asociarse a manifestaciones autoinmunes en un 10-30% de los pacientes, apareciendo antes, durante o luego del diagnóstico del trastorno hematológico. La prevalencia de policondritis recidivante como fenómeno paraneoplásico es de 0,7-5,4%, presentándose de forma simultánea en la mayoría de los casos. Otros procesos autoinmunes asociados incluyen: vasculitis sistémica, poliartritis seronegativa, dermatosis neutrofílica, citopenias inmunomediadas, presencia de autoanticuerpos y crioglobulinemia. Reportamos el caso de una mujer de 60 años, sin antecedentes patológicos previos, que presentó un cuadro de policondritis recidivante y vasculitis sistémica asociadas a síndrome mielodisplásico.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of hematological diseases, characterized by ineffective hematopoiesis with risk of progression to acute myeloid leukemia. They can be associated to autoimmune manifestations in 10-30% of patients, appearing before, during or after the diagnosis of the hematological disorder. The prevalence of relapsing polychondritis as a paraneoplastic phenomenon is 0.7-5.4%, occurring simultaneously in the majority of cases. Other associated autoimmune processes include: systemic vasculitis, seronegative polyarthritis, neutrophilic dermatosis, immunomediated cytopenias, presence of autoantibodies and cryoglobulinemia. We report the case of a 60-year-old woman, with no previous medical history, who presented with recurrent polychondritis and systemic vasculitis associated with myelodysplasia.

Correspondencia:Servicio de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba
Naciones Unidas 346 (X5016KEH) Córdoba
naclaurisca@hotmail.com**Introducción**

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células hematopoyéticas pluripotentes, caracterizadas por la presencia de alteraciones morfológicas en estas células, citopenias y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda.¹ Las manifestaciones autoinmunes (MA) asociados con mayor frecuencia son: vasculitis leucocitoclástica, poliartritis seronegativa,

dermatosis neutrofílica y pioderma gangrenoso.^{2,3} En menor medida se han reportado casos de vasculitis sistémica (símil Granulomatosis con poliangeítis o Behçet), policondritis recidivante (PR), glomerulonefritis, enfermedad de Crohn, citopenias inmunomediadas y anormalidades serológicas como la presencia de ANA, ANCA, factor reumatoideo y crioglobulinemia.^{2,3}

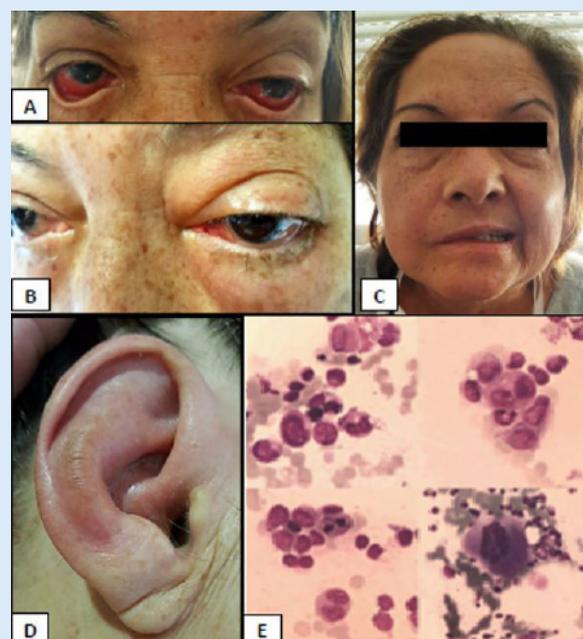
Presentamos el caso de una mujer de 60 años con SMD que presentó PR y vasculitis como fenómenos paraneoplásicos y evolución a leucemia mieloide aguda.

Caso clínico:

Mujer de 60 años, sin antecedentes patológicos previos, consultó por fiebre de 39°C, hipoacusia derecha, otalgia y cefalea frontal. Inicialmente el cuadro fue interpretado como sinusitis y se indicó tratamiento antimicrobiano sin respuesta, por lo que se solicitaron estudios complementarios. En los análisis sanguíneos se evidenció anemia normocítica- normocrómica, policromatofilia, células diana, punteado basófilo, leucocitosis con linfocitos atípicos, mielocitos, metamielocitos, y eritrosedimentación elevada. Se realizó tomografía de senos paranasales en la que se observó compromiso de senos esfenoidales, maxilar derecho y celdillas mastoideas. Los hemocultivos para gérmenes comunes y hongos fueron negativos. Se realizó una punción aspiración de médula ósea que demostró signos compatibles con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB II) y 14% de blastos mieloides (Figura 1.e). En el cariotipo se observó monosomía 7 y anomalías numéricas y estructurales agregadas en mosaico, con detección de anomalía 5q 33-q 34. Se inició tratamiento para el SMD con azacitidina 75mg/m² por 3 ciclos.

Durante su evolución la paciente agregó hipoacusia bilateral con pruebas de Rinne, Weber y audiometría compatible con alteración sensorial y de conducción. Posteriormente presentó irritación y dolor ocular bilateral intenso, que evolucionó con exoftalmo izquierdo y diplopía. Presentó mejoría parcial con prednisona 40 mg/día, pero con ulterior recaída ocular a los 10 días, sumado a parálisis facial periférica, condritis nasal y de pabellón auricular derecho. En la resonancia magnética nuclear de órbitas se evidenció infiltración de los músculos oculares extrínsecos. Se realizaron tres pulsos de metilprednisolona de 500mg y 750 mg de ciclofosfamida con mejoría temporal de los síntomas.

Treinta días después se presentó con síndrome febril en ausencia de signos sugestivos de infección y lesiones vasculíticas periungueales (lesiones de "Bywater"), mono neuritis múltiple con afectación del III y VII par craneal, y compromiso del ciático-poplíteo izquierdo. En el laboratorio inmunológico no se evidenciaron nuevas alteraciones significativas (ANA, ENA, factor reumatoideo, crioglobulinas, antifosfolípidos y ANCA negativos, complementemia normal). Se indicaron nuevamente pulsos de metipredisolona y rituximab 1 gramo, pero la paciente persistió con pancitopenia y fiebre. Debido a la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor, se sospechó progresión de SMD. Se realizó nueva punción y biopsia de médula ósea en las que se evidenció evolución a leucemia mieloide aguda (blastos mieloides 34%). Por este motivo se inició tratamiento quimioterápico de inducción con daunorrubicina y citarabina, con respuesta inicial favorable de las manifestaciones autoinmunes. Un mes después desarrolló cuadro de neutropenia febril sin aislamientos microbiológicos y progresión de enfermedad de base, falleciendo a los 5 meses desde el inicio de la enfermedad. Las principales MA se muestran en la Figura 1.

Figura 1.

A. Epiescleritis. B. Exoftalmos izquierdo. C. Parálisis facial periférica. D. Condritis auricular. E. Punción aspiración de médula ósea que evidencia anemia refractaria con exceso de blastos (AREBII) con 14% de blastos mieloides

Discusión

La relación entre SMD y MA ha sido estudiada en numerosas series de casos.²⁻⁵ La incidencia informada de estas manifestaciones en pacientes con SMD varía entre 10% en estudios retrospectivos y un 18.5% en un estudio prospectivo de 4 años.^{2,6,7}

Esta asociación entre MA y SMD podría ser consecuencia de una predisposición genética común, y no existe una cronología predecible entre los dos procesos.⁸

En nuestro caso, la paciente debutó con MA sugestivas de vasculitis (sinusitis, hipoacusia y fiebre en ausencia de aislamientos microbiológicos) y se detectaron citopenias en la analítica general, lo cual permitió el posterior diagnóstico de SMD. A pesar del tratamiento de base del trastorno hematopoyético, la paciente presentó numerosas MA a lo largo de su evolución, cumpliendo con los criterios diagnósticos de McAdam⁹ de PR debido a la presencia de condritis auricular, condritis nasal, epiescleritis y disfunción coclear con respuesta transitoria a esteroides.

La PR es una enfermedad sistémica infrecuente, caracterizada fundamentalmente por inflamación recurrente y destrucción de tejidos cartilagosos. Afecta principalmente pabellón auricular, cartilago nasal, articulaciones periféricas y árbol traqueobronquial, pero puede comprometer otras

estructuras ricas en proteoglicanos como el ojo (escleritis y uveítis), la piel, oído interno, vasos sanguíneos y miocardio. La condritis auricular es la afección más frecuente (78 % de los casos) y puede presentarse como eritema marcado e incremento del volumen en el pabellón auricular, limitado a su región cartilaginosa, de forma localizada o difusa, siendo generalmente bilateral.⁹

La hipoacusia puede presentarse por estenosis del conducto auditivo externo secundaria a inflamación, como también a otitis media y obstrucción de las trompas de Eustaquio por condritis del segmento nasofaríngeo. Se postula que los trastornos neurosensoriales cocleares o vestibulares podrían deberse a vasculitis de la arteria auditiva interna o de sus ramas vestibular o coclear.⁹

El compromiso ocular se ha observado en hasta el 60% de los pacientes. La manifestación más frecuente es la epiescleritis, y en ocasiones escleritis o uveítis. Se han reportado también conjuntivitis, blefaritis, queratitis, iritis, perforación corneal, pseudotumor orbitario, parálisis de músculos extraoculares y neuritis óptica.⁹

El síndrome febril prolongado también podría ser una manifestación de la PR. En su evolución, nuestra paciente presentó fiebre en numerosas oportunidades, en ausencia de aislamientos infecciosos, y la mayoría de las veces en el contexto de MA.

Se ha descrito que la alteración inmunológica en SMD podría deberse a la capacidad del clon neoplásico para transformar el microambiente de la médula ósea y provocar liberación de citoquinas inflamatorias y pro leucémicas.⁶ Las células mieloides supresoras secretan IL-10 y TGF- β , y se genera un desbalance entre citocinas proinflamatorias y mielosupresoras, con activación de monocitos, células dendríticas, macrófagos y neutrófilos que se expanden en la médula ósea y gatillan la respuesta inmune.¹⁰

El tratamiento de la PR sigue siendo empírico y tiene por objetivo reducir la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones y prevenir el desarrollo de daño irreversible. Los glucocorticoides son utilizados en la gran mayoría de los pacientes ya que a menudo son notablemente eficaces. Se usan para tratar formas graves de la enfermedad como en caso de compromiso oftalmológico severo, afectación laríngea, traqueal o bronquial, vasculitis sistémica entre otros. Se puede realizar terapia combinada con metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina A, para ahorrar corticoides o en caso de intolerancia o resistencia. Se han reportado casos de buena respuesta a anti-TNF en pacientes refractarios a los tratamientos previos, y reportes aislados de eficacia de anti IL-1 en pacientes que fallaron a anti-TNF.^{9,11} La respuesta favorable a rituximab ha sido ampliamente evaluada en vasculitis sistémicas pero los resultados en policondritis recidivante son escasos y controvertidos.^{11,12} En una serie retrospectiva de nueve casos, dos pacientes presentaron mejoría parcial, 4 se mantuvieron estables, y 3 empeoraron a

pesar del tratamiento.¹²

La progresión de los síntomas y signos de PR en nuestra paciente durante las últimas 2 internaciones, junto a la refractariedad al tratamiento hematológico y reumatológico, sugirieron la posibilidad de progresión de su SMD. Por este motivo, se realizó una nueva punción y biopsia medular, confirmando la progresión a leucemia. Se ha observado un rápido deterioro clínico y elevada mortalidad en los pacientes con SMD que estaban asociados a un síndrome vasculítico sistémico agudo y o presentaban crioglobulinas séricas.^{1,3} Un estudio reciente, con diseño retrospectivo pero gran cantidad de pacientes, no encontró diferencias en términos de supervivencia entre los pacientes con y sin MA, a excepción de los cuatro pacientes que presentaron vasculitis sistémica y/o crioglobulinas.² Todos ellos, al igual que nuestra paciente, presentaron además evolución de SMD a leucemia mielóide aguda en un intervalo promedio de 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127:2391-2405, 2016.
- de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, Ghali A, Lavigne C, Lévesque H, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:1188-94.
- Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: A French multicenter retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55, 291-300.
- Komroji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2016 May;91(5):E280-3
- Lambert C, Wu Y, Aanei C. Bone Marrow Immunity and Myelodysplasia. *Front Oncol*. 2016;6: 172.
- Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune Phenomena in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002 Nov;43(11):2083-92.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:626-32.
- Kennedy JA, Ebert BL. Clinical Implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:9, 968-974.
- Mathian A, Miyara M, Cohen-Aubart F, Haroche J, Hie M, Pha M, et al. Relapsing polychondritis: A 2016 update on clinical features, diagnostic tools, treatment and biological drug use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Apr;30(2):316-333.
- Micheva I, Thanopoulou E, Michalopoulou S, Karakantza M, Kouraklis-Symeonidis A, Mouzaki A, et al. Defective tumor necrosis factor alpha-induced maturation of monocyte-derived dendritic cells in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Immunol* 2004; 113(December (3)):310-7.
- Kemta Lekpa F, Kraus VB, Chevalier X. Biologics in Relapsing Polychondritis: A Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Apr;41(5):712-9
- Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Brihaye B, Cohen-Bittan J, Amoura Z, Haroche J, et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:577-82.

casos clínicos

PET-CT: Signos radiológicos en el Síndrome Sarcoidosis-Linfoma. Reporte de un caso y revisión

Brunela Ronchi, Gustavo Peña, Muriel Henríquez

Fundación Escuela de Medicina Nuclear-FUESMEN (Mendoza, Argentina)

RESUMEN

Palabras clave:

Sarcoidosis; sarcoidosis-
linfoma; PET-CT

El síndrome sarcoidosis-linfoma es una entidad clínica a la cual se puede llegar de distintas formas a su diagnóstico. Algunas de las mismas suelen ser atípicas. Para estos casos complejos, la tomografía por emisión de positrones (PET) combinado con un escáner de tomografía computarizada de rayos X (CT), (PET-CT) es definitivo para llegar posteriormente a la biopsia. Se presenta un caso clínico de nuestro grupo que da lugar a la revisión/puesta al día correspondiente.

ABSTRACT

Key words:

Myelodysplastic syndromes; relapsing polychondritis; paraneoplastic syndromes

Sarcoidosis-lymphoma syndrome is a clinical entity that can be diagnosed in different ways. Some of them are atypical. For these complex cases, positron emission tomography (PET) combined with an X-ray computed tomography (CT) scanner (PET-CT) is definitive for subsequent biopsy. A clinical case of our group is presented, which leads to the corresponding revision / update.

Correspondencia:

Fundación Escuela de Medicina Nuclear-FUESMEN

Garibaldi 405 - (M5500CJI) Mendoza
naclaurisca@hotmail.com

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino que fue diagnosticado mediante anatomía patológica con Linfoma difuso de células grandes B. Realizó 6 ciclos de quimioterapia con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP), se realizó un PET-CT posterior al tratamiento, que informó ausencia de captación patológica del radiotrazador.

Pasados 2 años de la finalización del tratamiento comen-

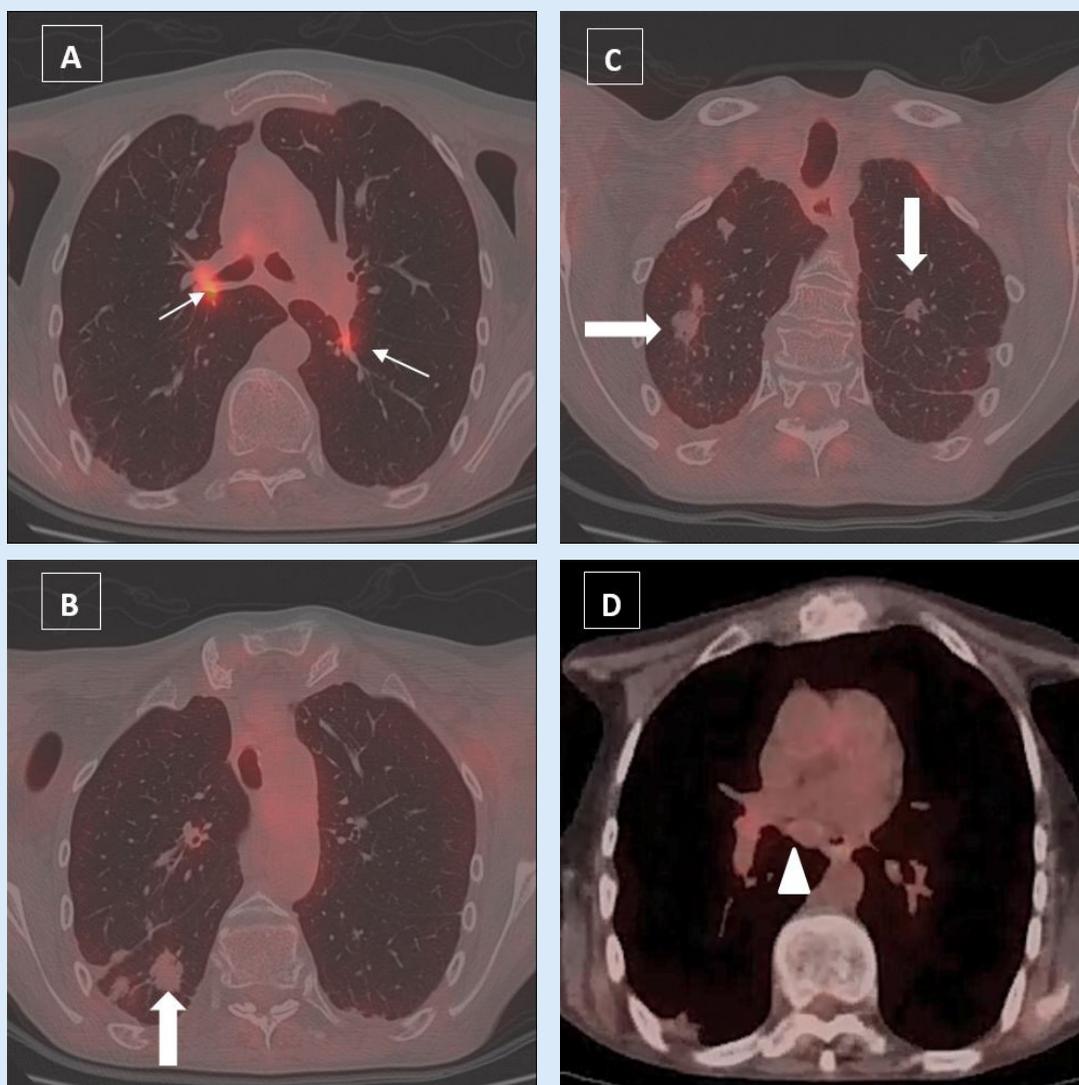
zó con tos y disnea. Al examen físico no presentó datos de relevancia clínica. Los análisis clínicos, como recuento de glóbulos blancos, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación, se encontraban dentro de límites normales, lo que permitió descartar proceso infeccioso en primera instancia; sin embargo el valor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encontraba elevado lo que permitió plantear un segundo diagnóstico diferencial. Dado su antecedente reciente LNH, se realizó estudio PET-CT (*Figura 1*), donde se observaron ganglios hipermetabólicos en medias-

tino, los cuales se encontraban parcialmente calcificados, a nivel paratraqueal inferior derecho (nivel IV), en ambas regiones hiliares (nivel X), interlobares (nivel XI) y a nivel subcarinal (nivel VII). El ganglio visualizado en el nivel VII presentó calcificación periférica en relación con el signo de "cáscara de huevo", hallazgo habitual en los procesos granulomatosos crónicos. A nivel pulmonar, se observaron múltiples imágenes nodulares de bordes irregulares de diversos tamaños y sin captación patológica del radiotrazador. Además, se identifica inversión en la captación hepato-esplénica, probablemente por hiperplasia del sistema retículo-en-

dotelial, sin poder descartar categóricamente si se tratase de un proceso linfoproliferativo o de origen infeccioso.

Ante la sospecha de LNH recidivante, pero trazando otras alternativas diagnósticas por los hallazgos imagenológicos antes descritos, se realizó biopsia de ganglios mediastínicos que fueron compatibles con proceso granulomatoso no caseificante. En este momento, se planteó si el paciente presentó las dos enfermedades de manera sincrónica, dados sus orígenes inmunológicos. Finalmente, se decidió comenzar tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona con buena respuesta y posterior descenso paulatino.

Figura 1. Paciente con síndrome sarcoidosis-linfoma. Cortes axiales de PET-CT



A: ganglios hipermetabólicos en mediastino (flechas finas)
B y C: múltiples imágenes nodulares de bordes irregulares y sin captación patológica del radiotrazador (flechas gruesas)
D: ganglio con calcificación periférica en relación con signo de la cáscara de huevo (punta de flecha)

Discusión

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes. Se diagnostica por criterios clínicos, anatomía patológica y hallazgos imagenológicos, tras descartarse la existencia de una enfermedad linfoproliferativa mediante el estudio anatomopatológico de una adenopatía, definiendo sus características morfológicas con ayuda de las técnicas inmunofenotípicas con inmunoperoxidasas como CD20, CD3, bcl2, CD5, entre otras.¹

El síndrome sarcoidosis-linfoma es una entidad rara, poco frecuente, descrita por primera vez por Brincker² en 1986 que demostró la aparición y asociación entre sarcoidosis y linfoma. En los pacientes con sarcoidosis pulmonar la frecuencia del linfoma era significativamente mayor que en la población general, siendo el linfoma Hodgkin (LH) la más frecuente seguida del LNH y otras neoplasias hematológicas. Si bien, no existen muchos datos de la frecuencia de este síndrome en la literatura, London³ et. al. describen reacciones sarcoideas en un 13.8% de los pacientes con LH y un 7.3 % en los pacientes con LNH.

Asimismo, Brincker² concluyó que normalmente la sarcoidosis precede al proceso linfoproliferativo con un intervalo de tiempo corto, en torno a los 24 meses. Aún menos frecuente es la relación inversa, que se presentó en nuestro paciente, pero también descrita por Brincker de sarcoidosis posterior a linfoma.

Este síndrome tiene afectación pulmonar en un 75% y si bien la etiología no está totalmente dilucidada, se proponen algunas teorías sobre la base de un individuo genéticamente predispuesto (ejemplo alelo HLA-DRB1):

i) Infecciosa: un agente infeccioso común (Herpes virus, HIV, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*, virus de Epstein Barr) como desencadenante de los procesos inflamatorios;

ii) Secundario a tratamiento oncológico instaurado: Sólo existen reportes de enfermedad granulomatosa inducida por interferón α y factor de necrosis tumoral α ;

iii) Respuesta inmune excesiva: con formación de granulomas como respuesta a reacciones de hipersensibilidad contra antígenos tumorales que condiciona un aumento del número de células T-helper.

El análisis descripto por Brincker² de 17 pacientes con coexistencia de sarcoidosis y un proceso linfoproliferativo maligno, indicaron que la asociación entre ambas entidades no es fortuita. El síndrome sarcoidosis-linfoma muestra un riesgo 5.5 veces mayor de aparición en pacientes con sarcoidosis anterior o subyacente, posiblemente consecuente a los fenómenos inmunológicos compatibles a ambos procesos. En otro estudio publicado por Brincker⁴ se detalla un aumento de 11 veces mayor de ocurrencia de un linfoma y 3 veces mayor en caso de cáncer de pulmón. Este aumento en el acontecimiento de tumores en relación con la sarcoidosis tendría origen en las deficiencias inmunológicas en este tipo de pacientes.

Diagnóstico por imágenes

La 18 F-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) es el radiotrazador utilizado en PET, que se acumula en los tejidos metabólicamente activos tanto fisiológicamente como patológicamente. En nuestro caso, el radiotrazador se depositó en sitios de inflamación activa, teniendo en cuenta que no es específico para ellos. Este acúmulo se produce por activación de granulocitos y macrófagos con incremento de los transportadores de glucosa.

El PET5 se ha posicionado como el mejor método de imagen en el campo de estudio del linfoma ya que permite detectar enfermedad oculta no visible en técnicas de imágenes convencionales y adquirir un cartograma morfológico-funcional⁶ completo de la localización de la actividad inflamatoria para seguir un tratamiento acorde en pacientes particularmente con formas atípicas, complejas o multisistémicas. También es útil en la evaluación del compromiso cardíaco, del sistema nervioso central y musculoesquelético.

Tatsumi⁷, et al, muestran que la modalidad combinada de PET/CT presenta una marcada superioridad en la detección de imágenes, en el estadiaje y por lo tanto tratamiento en pacientes con linfoma.

Como se describió anteriormente, la sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que puede afectar casi cualquier parte del cuerpo humano. Los pulmones y los ganglios intratorácicos suelen ser los sitios clásicos de presentación. En cuanto a las presentaciones imagenológicas⁸ son altamente variables y en ellas influye el sitio de afectación, el grado de inflamación y si el paciente presentó o no tratamiento previo.

Los patrones de captación no son específicos, sin embargo, la combinación de hallazgos imagenológicos junto con hallazgos clínicos y analíticos ayudan a plantear el diagnóstico hasta tener la certeza histológica.

Es importante conocer las indicaciones del PET-CT.⁹ (Cuadro 1)

A continuación, describiremos los hallazgos en PET/CT8 que podemos encontrar:

- A nivel pulmonar, adenopatías hipermetabólicas bilaterales mediastinales e hiliares y enfermedad parenquimatosa hipermetabólica en los segmentos superiores.

Tabla 1. Indicaciones⁹ de PET-CT para el diagnóstico de Sarcoidosis

1. Presentación clínica o radiológica atípica.
2. Evidencia de enfermedad irreversible en imágenes iniciales.
3. Complicaciones de la enfermedad.
4. Alta sospecha clínica con imágenes (radiografía o tomografía) negativas.
5. Identificación de posibles focos metabólicos para toma de muestra, con biopsia transbronquial negativa.
6. Evaluación de enfermedad activa a nivel pulmonar, cardíaco o extratorácica.

- En corazón, se observa perfusión disminuida con aumento de la captación de FDG en miocardio. También es útil para evaluar este órgano en casos donde la resonancia magnética nuclear está contraindicada.

- En piel, nódulos subcutáneos hipermetabólicos y engrosamiento cutáneo hipermetabólico.

- A nivel ocular, hipermetabolismo en glándula lacrimal, nervio óptico, masas orbital o masas peri orbitarias.

- En cerebro, hipercaptación del parénquima cerebral. Hipercaptación del miocardio con disminución de la perfusión.

- Adenopatías hipermetabólicas a nivel gastrointestinal.

- También puede existir hipermetabolismo en articulaciones, huesos y algunos grupos musculares.

Dentro de los signos imagenológicos representativos de la sarcoidosis se encuentran:

- **Signo de la cáscara de huevo (Figura 2):** Adenopatías hiliares-mediastínicas extensas, que se pueden calcificar y se observan en el 95% de los casos presentados de sarcoidosis pulmonar, por lo que son altamente sugerentes del diagnóstico.

- **Signo de la galaxia¹⁰ (Figura 3):** Se observan imágenes nodulares confluyentes las cuales representan un conglomerado de granulomas en el intersticio pulmonar, que están concentradas desde el centro hacia la periferia. Histológicamente, representa múltiples granulomas intersticiales que conforman un nódulo dominante. Actualmente se considera

poco específico como elemento único, ya que están descritas en la literatura otras enfermedades granulomatosas que lo presentan, especialmente la tuberculosis pulmonar. También se puede confundir imagenológicamente con cáncer pulmonar, silicosis, enfermedades del carbón y con fibrosis masiva progresiva.

También existen estudios en medicina nuclear que utilizan otros radiotrazadores, entre ellos, el Galio 67.¹¹ Esta técnica, es utilizada para el diagnóstico de sarcoidosis, aunque presenta mayor dosis de radiación, requiere mayor tiempo para realizar el estudio y un buen observador a la hora de la interpretación de las imágenes. En ella se describe un aumento de captación¹¹ típico en sitios de inflamación y/o infección. Dentro de este método podemos resaltar dos signos muy útiles a la hora de realizar el diagnóstico:

- **Signo de lambda (Figura 4):** presencia de hipercaptación en los ganglios parahiliares, intrahiliares, paratraqueales derechos o de la álgigos.

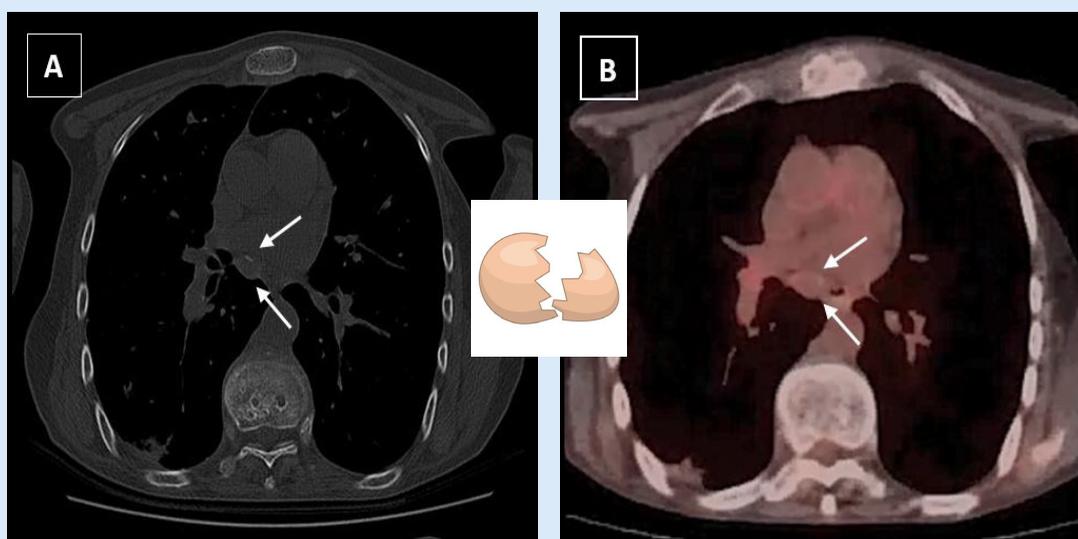
- **Tríada de Garland (Figura 4):** también conocido como el signo 1-2-3, consiste en la presencia de ganglios hiliares bilaterales, simétricos y ganglio paratraqueal derecho.

- **Signo del panda (Figura 5):** El patrón panda, se describe como la presencia de hipercaptación en las glándulas salivales y lagrimales de forma bilateral y simétrica.

Conclusión

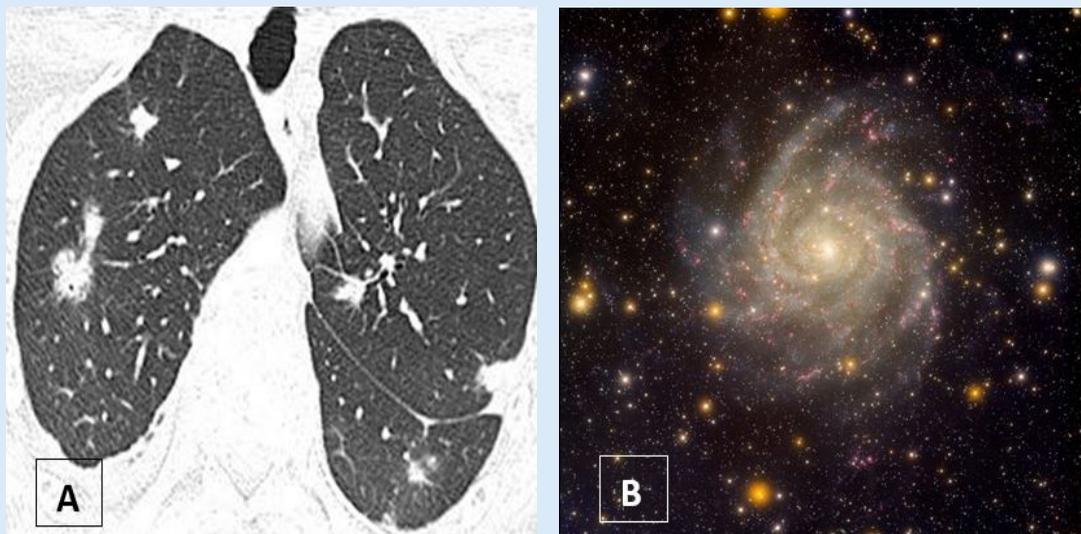
En este artículo resumimos los hallazgos radiológicos en PET-CT que nos permiten plantear el diagnóstico diferencial

Figura 2.



Cortes axiales de TC (A) y PET-CT (B) que muestran en mediastino una imagen lineal ovoidea, hiperdensa, hallazgo compatible con el signo de la "cáscara de huevo" observado en nuestro paciente (flechas blancas)

Figura 3.



A: Corte axial de TC que demuestra el signo de la galaxia, también observado en nuestro paciente
 B: Imagen de galaxia representativa

Figura 4.

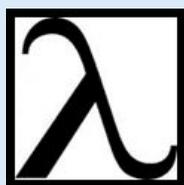


Imagen PET con reconstrucción de máxima intensidad de proyección 3D (MIP). Observamos en nuestro paciente el signo de lambda y la triada de Garland

Figura 5.

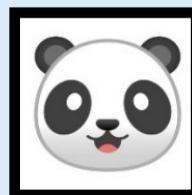
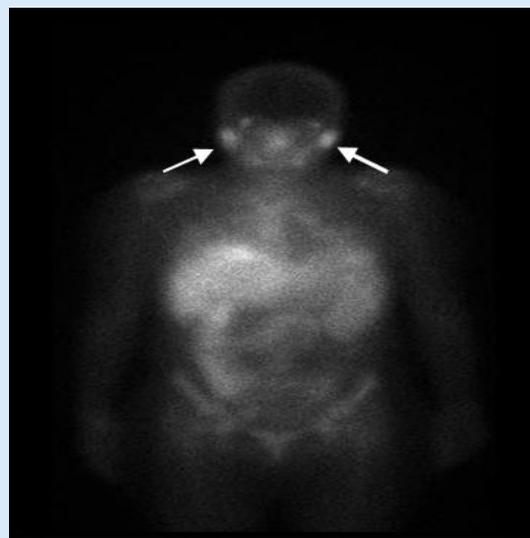


Imagen planar de la biodistribución del Ga 67 también efectuado en nuestro paciente. Se indica el signo del panda (flechas blancas)

para poder brindar al paciente el tratamiento apropiado en el Síndrome Sarcoidosis Linfoma.

En los pacientes que han presentado un proceso linfoproliferativo, debemos proponer siempre como alternativa diagnóstica el síndrome sarcoidosis-linfoma, el cual puede coexistir en algunos casos o manifestarse de forma inusual, ya sea presentándose previa o posteriormente a la enfermedad linfoproliferativa como en el caso de nuestro paciente.

Dadas las similitudes clínicas e imagenológicas y los hallazgos de laboratorio inespecíficos que se presentan, no debemos dejar de tener en cuenta que el diagnóstico final es mediante anatomía patológica. Por lo que la sospecha clínica es fundamental, motivo por el cual ponemos en énfasis las indicaciones del estudio PET-CT el cual permite orientar un adecuado diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Dunphy CH, Panella MJ, Grosso LE. Low-grade B-cell lymphoma and concomitant extensive sarcoid like granulomas- Arch Pathol Lab Med. 2000; 124:152-6.
- Brincker H-The sarcoidosis-lymphoma syndrome-Br J Cancer.1986
- Jonathan London- Sarcoidosis Occurring After Lymphoma. Report of 14 Patients and Review of the Literature- Medicine- Volume 93, Number 21, November 2014.
- Brincker H, Wilbek E.- The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. - Br J Cancer. 1974; 29:247-251
- Anjali Shetty, MD1- Sarcoidosis mimicking lymphoma on FDG-PET imaging- Radiol Case Rep. 2011; 6(2): 409. Published online 2015 Nov 6
- Braun JJ1, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A- 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases.- Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Aug;35(8):1537-43
- Mitsuaki Tatsumi, Christian Cohade, Yuji Nakamoto et al- Direct Comparison of FDG PET and CT Findings in Patients with Lymphoma: Initial Experience- Dec 1 2005- RSNA.
- Gensuke Akaike-PET/CT in the Diagnosis and Work up of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations-Aug 17 2018- RSNA
- Carey Guidry, MD, R. Gaines Fricke, MD, Roopa Ram, MD, Tarun Pandey, MD, FRCR, Kedar Jambhekar, MD- Imaging of Sarcoidosis, A Contemporary Review- Radiol Clin N Am 2016
- Araya R, Pérez G, Castro D, Sánchez F, Díaz JC, Agar V. - Signos Radiológicos: El Signo de la Galaxia. -Rev Chil Radiol 2014; 20(3): 113-115.
- Hima B. Prabhakar, et al - Imaging Features of Sarcoidosis on MDCT, FDG PET, and PET/CT- American Journal of Roentgenology. 2008;190: S1-S6. 10.2214/AJR.07.7001



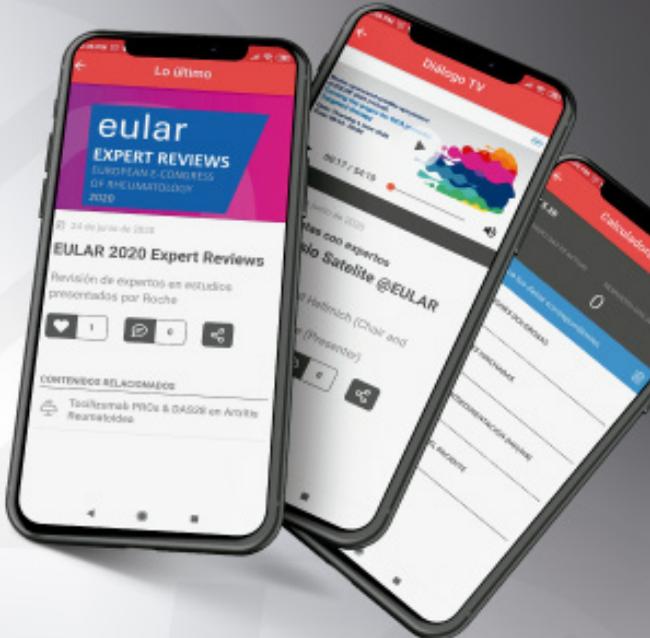
DIÁLOGO ROCHE APP

Súmese ahora y acceda a Entrevistas con expertos, Material educativo exclusivo, Calculadoras científicas, Eventos, Congresos y mucho más, **SIEMPRE.**



¡DESCÁRGUELA AHORA!



Somit[®]

ZOLPIDEM 5 / 10 mg

El sueño cumplido

-  Probada eficacia en el tratamiento del insomnio⁽¹⁾
-  Buen perfil de seguridad⁽¹⁾

Presentaciones:

Somit[®]
5 mg

Envases con
30 comprimidos

Somit[®]
10 mg

Envases con
30 comprimidos



Para más información
sobre SOMIT[®]
visite www.gador.com.ar



Referencias: 1) Lévy P, et al. "As-needed" prescription of zolpidem for insomnia in routine general practice. *Clin Drug Invest* 2004; 24(11):625-632.

 Gador

actualización / puesta al día

Posición oficial ISCD 2019. Densitometría Ósea en adultos. Puesta al día sobre las nuevas recomendaciones.

María Lorena Brance

Reumatología y Enfermedades Óseas Rosario. Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

RESUMEN

Palabras clave:

densitometría, osteoporosis, adultos, ISCD, posición oficial

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica convoca una Conferencia de Desarrollo de Posición para hacer recomendaciones sobre los estándares en el campo de la densitometría ósea. Este año 2019 fueron publicadas las nuevas posiciones oficiales en adultos sobre salud ósea. Los temas considerados incluyeron cuestiones técnicas y clínicas relevantes para la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), otras tecnologías para evaluación ósea que no son DXA central, la evaluación de fracturas vertebrales, regiones de interés, mediciones seriales densitométricas, evaluación de imágenes en perfil, trabecular bone score. Este año agregan la utilidad de DXA en para detectar anomalías en el espectro de las fracturas atípicas de fémur, en pacientes con injuria en médula espinal, y la posición en pacientes transgénero e individuos no conforme a su género. Otros temas abordados son la realización de calibración cruzada con DXA, mínimo cambio significativo y la evaluación de la salud ósea en ortopedia y evaluación periprotésica.

Key words:

densitometry, osteoporosis, adults, ISCD, official position

ABSTRACT

The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) convenes a Position Development Conference (PDC) to make recommendations for standards in the field of bone densitometry. This year the new official positions in pediatric bone health were published. Topics considered included relevant technical and clinical issues for dual energy X-ray absorptiometry (DXA), other bone evaluation technologies other than central DXA and the evaluation of vertebral fractures, interest of regions, serial densitometric scan, DXA utility in evaluation of atypical femur fractures, evaluation in patients with spinal cord injury, and the official position in transgender and gender non-conforming individuals. Other topics are DXA cross-calibration and least significant change, and peri-prosthetic and orthopedic bone health.

Conflicto de intereses:

La autora declara no tener conflictos de intereses

Introducción

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica convoca a una Conferencia de Desarrollo de Posición (*Position Development Conference (PDC)*) para hacer recomendaciones sobre los estándares en el campo de la densitometría ósea. Las recomendaciones se basan en cuestiones clínicamente relevantes en la densitometría ósea, como el control de ca-

lidad, adquisición, análisis, interpretación y presentación de informes. Los temas a considerar son desarrollados por la Junta Directiva de ISCD y su Comité Científico Asesor. Las preguntas clínicamente relevantes relacionadas con cada área temática se asignan a grupos de trabajo para una revisión exhaustiva de la literatura médica y la posterior presentación de los informes a un panel internacional de expertos.

En 2015 se publicaron las últimas posiciones oficiales en adultos.^{1,2,3,4}

Este año 2019 fueron publicadas las nuevas posiciones oficiales en pacientes adultos sobre la salud ósea.⁵ Los temas considerados incluyeron la evaluación de fracturas vertebrales, cuestiones técnicas y clínicas relevantes para la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), otras tecnologías dedicadas al estudio óseo, la evaluación de fracturas vertebrales, regiones de interés, mediciones seriales densitométricas, evaluación de imágenes en perfil, trabecular bone score. Este año agregan la utilidad de DXA para detectar anomalías en el espectro de las fracturas atípicas de fémur, en pacientes con injuria en médula espinal, y la posición en pacientes transgénero e individuos no conforme a su género. Otros temas abordados son la realización de calibración cruzada con DXA, mínimo cambio significativo y la evaluación de la salud ósea en ortopedia y evaluación periprotésica.

A continuación se mencionan algunos aspectos para recordar y se resumen las nuevas posiciones oficiales en algunos de los tópicos y tópicos nuevos no incluidos en recomendaciones previas.

DXA central para diagnóstico. Los criterios sobre la realización de DXA central no han presentado modificaciones. Se recuerda igualmente que la referencia internacional establecida por la OMS para diagnóstico de osteoporosis es la presencia de un T-score de -2.5 o menor en cuello femoral. Sin embargo también puede diagnosticarse en mujeres postmenopáusicas u hombres mayores de 50 años si el T-score de columna lumbar, cadera total o cuello femoral es de -2.5 o menor. En determinadas circunstancias como cuando no pueden evaluarse o interpretarse la DMO de columna y cadera, en pacientes con hiperparatiroidismo o en pacientes obesos (por el límite del peso sobre la camilla del densitómetro) el radio 33% podría ser utilizado. Los sitios anatómicos sugeridos para evaluar son la evaluación de columna lumbar y cadera en todos los pacientes.

Región de interés (Region of Interest: ROI) en columna lumbar. Se debe realizar la evaluación de columna lumbar L1 a L4 para la evaluación de la DMO de columna lumbar. Solo deben excluirse las vértebras con cambios estructurales o presencia de artefactos. En caso de no poder evaluarse las cuatro vértebras el análisis se realizará con las otras tres vértebras restantes. En caso de excluir dos vértebras, se realizará con las dos restantes. La DMO basada en la evaluación de una única vértebra no puede realizarse, y se deberá evaluar otro sitio anatómico. En caso de la presencia de una vértebra anatómicamente anormal esta debe excluirse del análisis. Esta situación puede ser identificada al realizar el examen. Otra situación de exclusión es la diferencia mayor a un T-score de 1.0 entre la vértebra en cuestión y la adyacente. Estas recomendaciones tampoco se han modificado respecto de las de ISCD 2015.

ROI de cadera. Se debe evaluar el cuello femoral o fémur proximal total, y el diagnóstico se realizará con la medición más baja. La DMO debería ser medida también en la otra ca-

dera. Para monitoreo se prefiere la DMO de cadera total.

ROI de radio. Debe utilizarse el radio 33% del brazo no dominante para el diagnóstico. Otros ROI no son recomendados.

Acerca del término "Osteopenia". Las denominaciones "Baja masa ósea" o "Baja densidad mineral ósea" son preferidas en reemplazo del término osteopenia.

Reporte de DMO en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años. En esta población se utilizan los criterios de clasificación de la OMS. Para su diagnóstico se utiliza el T-score, como ya se mencionó.

Reporte de DMO en mujeres pre menopáusicas y hombres menores de 50 años. En esta población se debe utilizar el Z-score, y no el T-score para su interpretación. Este punto es especialmente importante en niños.

La presencia de un Z-score de -2.0 o menor define una "baja masa ósea esperada para la edad" y un Z-score mayor a -2.0 se considera como "masa ósea dentro de lo esperado para la edad."

En esta población mencionada el diagnóstico de osteoporosis no se realiza sobre la base de la DMO únicamente. En el caso de mujeres en peri menopausia se pueden aplicar los criterios diagnósticos de la OMS.

Mediciones seriales de la DMO. Las recomendaciones anteriores, respecto de este punto se limitaban a sugerir que la DMO serial era útil para monitorizar el aumento o estabilidad en la DMO luego de instalado un tratamiento. A su vez hacían referencia que los intervalos entre la medición de la DMO deberían ser determinados en cada paciente, pudiendo realizarse al año de comenzado un tratamiento o luego de ser cambiado a otro esquema para valorar la respuesta terapéutica. En casos de que el efecto terapéutico sea óptimo el intervalo podrá ser mayor y en otros casos de rápida pérdida de masa ósea como el tratamiento con glucocorticoides, sugerían intervalos menores.

A esta recomendación, este año agregan que:

- La evaluación serial de la DMO junto con la evaluación del riesgo de fractura, los marcadores de remodelado óseo, la disminución de talla, y el trabecular bone score, pueden ser usados para valorar el comienzo del tratamiento en pacientes aun no medicados.

- La evaluación serial de la DMO debería ser utilizada para monitorizar a aquellos pacientes luego de que interrumpieran el tratamiento para osteoporosis.

- La realización de la DMO serial podría detectar pérdida de la DMO, indicando entonces la necesidad de evaluar la adherencia al tratamiento, la evaluación de causas secundarias de osteoporosis, o la re-evaluación de otras opciones terapéuticas.

- El seguimiento densitométrico debería ser realizado cuando los resultados podrían influir en el manejo del paciente.

Realización de imágenes en perfil. Este punto se suma a las recomendaciones de este año en la cual la repetición del *Vertebral Fracture Assessment (VFA)* o la radiografía de perfil de columna dorsal y lumbar debe ser considerada en pacientes de alto riesgo (considerando como tales a aquellos con pérdida de 4 cm de altura, fracturas vertebrales o tratamiento con glucocorticoides equivalentes a mayor 5 mg/día de prednisona mayor a tres meses).

Utilización de DXA para detectar anomalías en el espectro de las fracturas atípicas de fémur. Las imágenes obtenidas por DXA de fémur deberían ser evaluadas para detectar anomalías en la cortical, en el contexto de las fracturas atípicas de fémur (*atypical femur fractures: AFF*). Para esto debería realizarse un método de scan que genere imágenes de fémur total bilateral (*bilateral full-length femur images (FFI)*). Esto permite la detección de un engrosamiento cortical focal incluso con la visualización de una línea lúcida. En caso de presentar esta alteración, respecto de la contralateral, se sugiere la realización de otra metodología apropiada. Se puede considerar la realización de FFI para detectar anomalías en el espectro de las AFF en pacientes que han estado recibiendo bisfosfonatos o denosumab con una exposición acumulativa mayor a tres años, especialmente en quienes están en tratamiento con glucocorticoides.

Trabecular Bone Score (TBS). En este tópico se agrega a las recomendaciones anteriores que el TBS es potencialmente útil en el monitoreo de la terapia anabólica, mientras que para el monitoreo de la terapia anti-resortiva aún no está claro su rol.

DXA en pacientes con injuria en médula espinal (*Spinal Cord Injury: SCI*). Todo adulto con lesión de médula espinal que ocasione alteración motora o sensitiva permanente debería realizarse un DXA scan de cadera total, tibia proximal y fémur distal. La DMO de estos sitios debería utilizarse para diagnóstico de osteoporosis, predecir el riesgo de fractura en miembros inferiores y monitorizar la respuesta al tratamiento. Las evaluaciones seriales de DXA deberían ser realizadas en esta población a 12 meses de comenzado un tratamiento o con intervalos cada 1-2 años.

DXA en Transgénero e Individuos No Conforme a su Género (*Transgender and Gender Non-Conforming individuals: TGNC*). Las recomendaciones en estos individuos son incorporadas recientemente en esta posición oficial. La evaluación basal de la DMO está indicada en individuos TGNC si presentan algunas de estas condiciones, además de las indicaciones habituales ya conocidas:

- Historia de gonadectomía o tratamiento que disminuya los niveles de esteroides gonadales endógenos previo al comienzo de una terapia hormonal.

- Hipogonadismo sin plan de comenzar el tratamiento hormonal afirmando su género.

En cuanto al seguimiento con DXA debería ser realizado cuando el resultado de este estudio pueda influir en el ma-

nejo clínico del paciente. Por ejemplo:

- Si se encontrara baja masa ósea acorde a las definiciones ISCD;
- En individuos que se encuentren en tratamiento para suprimir la pubertad, como análogos de GnRH.
- En aquellos sin adherencia o con dosis inadecuadas de tratamiento hormonal para afirmar género.
- En quienes presenten deseo de discontinuar el tratamiento hormonal para afirmar género.
- Presencia de otros factores de riesgo para baja masa ósea o fractura por fragilidad.

T- y Z-Score en individuos TGNC. Los T-scores deberían ser calculados utilizando la base de datos de mujeres Caucásicas (no ajustado por raza) en todos los individuos transgénero de todos los grupos étnicos. ISCD recomienda utilizar un T-score de <-2.5 o menos para diagnóstico de osteoporosis en todos los individuos TGNC de 50 años o mayores, mas allá de su estatus hormonal.

- En cuanto al Z-score, recomienda calcular los Z-scores utilizando la base de datos normativa que coincide con la identidad de género del individuo.

- Si es solicitado, los Z-scores también pueden calcularse utilizando la base de datos normativa que coincide con el sexo registrado al nacer.

- En los individuos no binarios de género, se debe utilizar la base de datos normativa que coincide con el sexo registrado al nacer.

- Los datos de género deben obtenerse en el cuestionario de admisión.

- Los datos que deben incluirse en el informe son los mismos que para población general, pero si es solicitado el Z-score el reporte debe incluir ambos Z-scores calculados acorde a base de datos de referencia masculina y femenina.

Utilización de DXA en ortopedia y periprotésica. La evaluación de la salud ósea debería ser considerada en aquellos pacientes previos a una cirugía electiva ortopédica o de columna. La DMO debería ser evaluada acorde a las sugerencias ISCD en columna lumbar y cadera, además de:

- Radio, en quienes presenten una cirugía de miembro superior

- El VFA debería ser considerado en pacientes que presenten una cirugía de columna.

- Los pacientes con las siguientes condiciones y una cirugía electiva ortopédica y de columna presentan mayor riesgo de afectación ósea y el DXA debería ser realizado:

- En pacientes con diabetes mellitus de más de 10 años de evolución o pobre control.

- En pacientes con diabetes mellitus debería realizarse el trabecular bone score en lo posible.

- En pacientes con artritis inflamatoria

- Expuestos a corticoides de forma crónica (≥ 5 mg/día de prednisona o equivalente por tres meses o más)

- Enfermedad renal crónica en estadios 3, 4 y 5.

- Movilidad reducida

- Ante fractura de bajo trauma.

- En casos donde se identifique una pobre calidad ósea durante la cirugía, también recomienda realizar DXA.

- Cuando se evalúa a pacientes con artroplastia de cadera y rodilla, el ROI óseo periprotésico de metafisis y diáfisis debería ser incluido:

- Luego de una artroplastia total de cadera las zonas de Gruen son las recomendadas en fémur y DeLee / Charnley o Wilkinson son los recomendados en pelvis.

En estos pacientes las modificaciones de los ROI acorde a las condiciones del paciente son aceptadas.

Las indicaciones de realizar DXA previo a cirugía de cadera son aquellos que presenten una clasificación de Dorr de B o C o un índice cortical menor a 0.4 medido a 10 cm debajo del trocánter menor.

El índice cortical y/o el grosor cortical adyacente al implante de cadera femoral se pueden usar para controlar el crecimiento o la reabsorción ósea, identificar el aflojamiento periprotésico, predecir el hundimiento y evaluar la efectividad de los métodos médicos y quirúrgicos para modular la DMO alrededor de las prótesis de cadera.

La atenuación basada en CT usando las Unidades Hounsfield (HU) se puede usar para estimar la probabilidad de osteoporosis (L1 HU <100) y la densidad ósea normal (L1 HU >150) para apoyar las decisiones con respecto a la evaluación de la salud ósea.

Calibración cruzada de DXA agregando Hardware o sistemas. Al agregar un escáner DXA con la misma tecnología (fabricante y modelo) del escáner original (índice), con el fin de permitir que los pacientes sean escaneados a través de dispositivos, la calibración cruzada debe realizarse escaneando un fantoma de columna vertebral tanto en el escáner índice y en los escáneres adicionales en 20 días diferentes para establecer los valores medios respectivos de DMO. Si se observa una diferencia mayor de 0.5% en la DMO media entre dispositivos, se debería comunicar con el fabricante para obtener servicio /corrección y verificar la nueva calibración con el mismo proceso.

Otras condiciones especiales serían:

- Cuando los escáneres DXA se instalan en el mismo edificio y utilizan los mismos técnicos, entonces el LSC (least significant change: mínimo cambio significativo) original del escáner índice se puede utilizar para comparaciones entre escáneres; o

- Cuando los sistemas se instalan en ubicaciones geográficamente distintas, o utilizando diferentes técnicos, o viendo una población de pacientes diferente, entonces se deben realizar estudios de precisión en cada sitio y se puede calcular un LSC promedio de todas las evaluaciones de precisión de técnicos individuales. Se debe usar las posiciones ISCD para calcular un LSC cuando varios técnicos están usando un solo escáner.

Al agregar un sistema DXA o sistemas fabricados por el mismo fabricante o por un fabricante diferente utilizando diferentes tecnologías, mientras se mantiene el escáner original en servicio, el enfoque preferido para la calibración

cruzada es:

- Un escáner debe designarse como dispositivo índice (estándar de oro). Cada dispositivo de tecnología diferente adicional debe calibrarse en forma cruzada con el dispositivo índice.

- Escanee un mínimo de 30 pacientes, representativos de la población de pacientes del centro dos veces en el sistema índice y dos veces en el nuevo sistema dentro de los 60 días. Los pacientes individuales se pueden medir en ambos escáneres el mismo día, o idealmente en días diferentes, pero no con más de 30 días de diferencia para cada paciente.

- Mida los sitios anatómicos comúnmente medidos en la práctica clínica, generalmente la columna vertebral y el fémur proximal.

- Calcule el promedio de LSC entre el índice y la nueva máquina usando la herramienta de calibración cruzada de máquina ISCD DXA

- Use el LSC promedio para la comparación entre los dos sistemas. Las comparaciones cuantitativas entre sistemas solo se pueden hacer si se realiza una calibración cruzada para cada sitio esquelético comúnmente medido para el monitoreo.

- Una vez que se establece la equivalencia de calibración cruzada in vivo, la estabilidad a largo plazo de todos los sistemas debe monitorearse cuidadosamente con el escaneo frecuente de un espectro externo adecuado en todos los dispositivos con calibración cruzada. La estabilidad de un promedio móvil de BMD fantasma en cada sistema debe estar dentro del 0.5% del valor establecido en el momento de la calibración cruzada.

- El LSC entre equipos no debe aplicarse a pacientes que se hayan realizado ambas exploraciones en un solo dispositivo. Se debe usar un LSC intraequipo separado, establecido usando los escaneos duplicados en el segundo dispositivo durante el proceso de LSC generalizado para cualquier paciente que tenga ambos escaneos en un solo dispositivo.

Si no se realiza una evaluación de calibración cruzada, no se puede realizar una comparación cuantitativa con el equipo anterior. En consecuencia, se debe establecer una nueva DMO basal y un LSC intra-sistema.

Comparación de DMO entre equipos. No es posible comparar cuantitativamente o calcular el LSC entre equipos sin calibración cruzada. Los pacientes deben regresar al mismo equipo DXA que se utilizó para realizar su estudio anterior más reciente.

En los puntos sobre: escaneo de fantoma y calibración, evaluación de precisión, calibración cruzada de DXA cambiando Hardware, nomenclatura de VFA e indicaciones para VFA, no hubo cambios en las nuevas recomendaciones ISCD 2019.

Conclusión

El campo de la metodología de estudio en osteoporosis se está ampliando a nuevos software de forma permanente

en los últimos años. Es por ello que la ISCD, como entidad más importante en la campo de la densitometría ósea, vuelca sus recomendaciones. Los aspectos más relevantes de estas nuevas recomendaciones ISCD para densitometría ósea en adultos, corresponden a las recomendaciones sobre como considerar la densitometría en individuos transgénero e individuos no conforme a su género, como realizar calibración

cruzada de DXA agregando Hardware o sistemas, DXA en determinadas situaciones de cirugía ortopédica y valoración peri-protésica. Estos aspectos no habían sido considerados en recomendaciones previas. Continúa en las recomendaciones las denominaciones “Baja masa ósea” o “Baja densidad mineral ósea” en reemplazo del término osteopenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):338-58.
2. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):309-30.
3. Zysset P, Qin L, Lang T, Khosla S, Leslie WD, Shepherd JA, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):359-92.
4. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Advanced Techniques in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part III. *J Clin Densitom.* 2015;18(3):393-407.
5. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-471

nuevo

Fluxap®

Leflunomida

Enfoca tu movimiento

ENVASES POR
30 COMPRIMIDOS
RANURADOS
VÍA ORAL



 **TRB CHEMEDICA**
12, Rue Michel-Sarvet
Gland, Suisse



 **irb pharma**
Plaza 926, 04271 Capital Federal
Tel.: (01) 4555 3600 Fax: (01) 4554 6046
e-mail: marketing@irbpharma.com
www.irbpharma.com

El único biológico aprobado
para la Arteritis de Células
Gigantes (ACG)¹



¿CUÁNDO
INICIAR
ACTEMRA?

Now

Hacia una remisión rápida y sostenida,
sin esteroides.

Se ha comprobado que **ACTEMRA** y un régimen de esteroides de **26 semanas** ayuda a 4 veces más pacientes con ACG a lograr una remisión sostenida, comparado con solo el régimen de esteroides más placebo²

1. Resumen de las características del producto de Actemra.

2. Stone JH et al. NEJM 2017; submitted.

 **ACTEMRA**[®]
tocilizumab



Productos Roche S.A. Q. o L Rawson 3150 (81610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires.
Para obtener mayor información, contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243).
Para obtener el prospecto del producto, escanear el código QR o visitar la sección de productos en http://www.roche.com.ar/home/productos/productos_farmaceuticos.html
Impreso en la República Argentina, 2019. Sin valor comercial.