

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

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

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 16 – Noviembre 2020

EDITORIAL

100 Llevar a la práctica el porqué

OSTEOINMUNOLOGÍA

101. Comunicación inevitable entre el tejido óseo y el sistema inmune: osteoinmunología
María S. Larroudé, Juan J. Scali.

ESPONDILOARTRITIS

108. El edema óseo en resonancia magnética y las espondiloartritis
Fernanda Caillava, Gabriel Aguilar.

PENFIGOIDE OCULAR CICATRIZAL

114. Penfigoide ocular cicatrizal. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo actual
Ariel Schlaen, Juliana Montoya, Milagros Heredia, Carla Fico seco, Lucia Dominguez.

ENCEFALITIS LÍMBICA EN PEDIATRÍA

121. Encefalitis límbica en pediatría: caso clínico y revisión de la literatura
Pablo García Munitis, Paula Delgado, Ana Graziano, Natalia Arrospide,
Juan Ves Losada, Mariela Bugaltier, Walter Barbosa.

ESPONDILOENCONDRODISPLASIA

127. Espondiloencondrodisplasia, una causa de autoinmunidad monogénica.
Reporte de caso clínico
Ana L. Tolín, Jesica Trigu y, Sonia M. Peña, Celeste Ballester.

COVID-19 PULMONAR Y GRAVE

133. COVID-19 pulmonar y grave: de la inmunopatología a la terapéutica
Rubén D. Paz.

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS

140. Año 2020



<https://autoinmunidad.wixsite.com/website>

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

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

Juan J. Scali

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

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Subjefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnóstico por
Imágenes. Ecografía músculo-esquelética en enfermeda-
des reumáticas. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina
de Reumatología (SAR) y del Comité Científico.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

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

Secretaría de Redacción

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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

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

Geraldina Rodríguez Ravello

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

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

Diagnóstico por Imágenes

Gabriel Aguilar – Editor

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes
Jefe del Área de Imágenes Musculoesqueléticas.
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes.
Subespecialista en Imágenes Musculoesqueléticas.
Médica Staff del Área de
Imágenes Musculoesqueléticas.
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

María M. Katsicas – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Laura Tolin

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

Alejandra Lampugnani

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

Carlos E. Perandones – Editor

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires.
Fellow del American College of Physician (FACP).
Jefe de Reumatología de FLENI
Jefe de Reumatología de la Fundación Favalaro

Secretaría de Redacción

Sabrina Valeria Porta

Médica Especialista en
Clínica Médica y Reumatología
Servicio de Reumatología y Colagenopatías,
H.G.A. Dr. José M. Ramos Mejía
Consultorio Reumatología-Obstetricia
Hospital Materno Infantil Ramón Sardá

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

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

María Josefina Molina

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

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

Rubén Darío Paz

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

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - 2°. 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.

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

Editorial

Llevar a la práctica el porqué

Con este último número cumplimos los 5 años de ediciones ininterrumpidas de *Autoinmunidad* inicialmente con un tiraje de 3 ejemplares de 36 páginas durante el año, pasando luego a 4 tiradas anuales de 24 páginas y en este 2020 las primeras 3 de 32 páginas y la actual de 36 páginas, conformando un detalle que no es puramente numérico ni anecdótico sino que es un indicativo de la evolución que hemos logrado a lo largo del tiempo tanto en la consecución de trabajos como en el contenido cualitativo de los mismos.

Sin duda que nos enfrentamos a más enfermedades complejas que dificultan el diagnóstico diferencial. Muchas de ellas lindan entre la autoinmunidad innata y la adquirida junto a otras con sustentos genéticos definidos, por lo que resulta menester conocer los fundamentos fisiopatogénicos de estas dolencias, realizando un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno. Existen nuevos blancos terapéuticos que han prolongado la supervivencia de los pacientes que padecen perturbaciones poco frecuentes, por lo cual resulta fundamental conocer sus bases genéticas, moleculares e inflamatorias que llevan a su desarrollo y perpetuación.

Esto nos pone de relieve la naturaleza y contenidos de los trabajos a publicar pues los grandes y rápidos avances en medicina alcanzados en los últimos años comenzando por la oncología, luego con las investigaciones sobre el VIH/sida y seguido a ello los estudios y descubrimientos de los tratamientos biológicos para enfrentar los mecanismos de daño en las enfermedades autoinmunes, culminan actualmente con la investigación en el área COVID 19 desde el punto de vista infectológico y su consecuencia inmunológica, pandemia que puso de relieve la necesidad imperiosa e imprescindible en cuanto a la difusión de los conocimientos tan pronto como ello resultase posible. En tal sentido, este año hemos publicado 6 trabajos sobre dicha patología el primero de los cuales fue realizado a poco de comenzada, en el primer número del año.

Al mismo tiempo, hemos procurado mantener el criterio de Medicina General, que engloba todas las especialidades médicas, las que incluyen enfermedades en las cuales la inmunidad, autoinmunidad y autoinflamación tienen alguna participación y, en particular, continuar con el criterio de hacer hincapié en los fenómenos etiopatogénicos y terapéuticos vinculados a las diferentes enfermedades inmunológicas. Igualmente consideramos importantes tratar los aspectos

inmunes de enfermedades que inicialmente no lo son como la "tormenta de citocinas" en el COVID 19 o la acción de la inmunidad innata de una enfermedad microcristalina como es la gota en la que el ataque agudo se produce mediante la activación del inflamosoma NALP3.

En consideración al criterio antes mencionado, desde esta edición se ha creado una nueva área, *Diagnóstico por Imágenes* de la cual se publica el primero de los trabajos siendo el objetivo que cada edición incluya un artículo originado en la misma.

Precisamente tomando en consideración el conjunto de factores que intervienen para ampliar, en profundidad y extensión, el conocimiento de la temática que aborda la publicación es que desde el segundo número del año 2018 adoptamos el formato digital lo cual nos permitió amplificar considerablemente el número de lectores y desde este número damos un paso más en dicha dirección al crear la página web <https://autoinmunidad.wixsite.com/website/> que nos permitirá complementar y extender su difusión.

Sin duda la transmisión digital de los avances científicos de las enfermedades autoinmunes es fundamental en los tiempos que vivimos. Las herramientas de internet en el mundo actual posibilitan la viralización de estos conocimientos facilitando el acceso de miles de profesionales de la salud. Es un conocimiento adquirido en cadena que se multiplica a pasos agigantados pues facilita el acceso a la información desde distintos dispositivos, propiciando de esta manera una mayor divulgación de toda la temática atinente, en este caso, a una revista científica.

Naturalmente fueron amplias las razones por las cuales comenzamos con este emprendimiento, las que sintetizamos en el editorial del número de lanzamiento que se tituló *Porqué Autoinmunidad*. Según la RAE el término porqué "Es un sustantivo masculino que equivale a causa, motivo, razón...".

En el transcurrir de las ediciones hemos publicado una variedad de trabajos cuya finalidad no fue otra más que brindar una respuesta acorde a los requerimientos científicos en los cuales se sustenta y fundamenta la propia existencia de este medio, el cual aspiramos a convertir en un referente de las patologías objeto de su contenido. En suma llevar a la práctica el porqué.

Naturaleza: Revisión concisa.

Área: Osteoinmunología.

Enfermedad autoinmune: Osteoinmunología.

Recibido 17/07/2020

Aceptado 29/07/2020

Comunicación inevitable entre el tejido óseo y el sistema inmune: osteoinmunología

Communication between the bone and the immune system: osteoinmunology

María S. Larroude, Juan J. Scali

Resumen

La osteoinmunología es una disciplina que ha cobrado importancia en los últimos años. Dicha ciencia profundiza la interrelación del tejido óseo y el sistema inmune; estudia la interacción entre sí y la manera que comparten moléculas, citoquinas y receptores. El más conocido es el activador del receptor del ligando nuclear kappa β , involucrado en la osteoclastogénesis, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, tal como ocurre en artritis reumatoide, espondiloartropatías, osteoporosis postmenopáusica, entre otras. Conocer los vínculos estrechos entre ellos permitirá el desarrollo de nuevas terapéuticas.

Palabras claves: osteoinmunología, osteoclasto, osteoblasto, hueso, sistema inmune.

Abstract

Osteoinmunology is a new discipline that has become more important in recent years. This science deepens the interrelation of bone and the immune system by studying the interaction between each other and how they share molecules, cytokines, receptors, etc. the best known is the receptor activator of nuclear factor κ B ligand, involved in osteoclastogenesis in both physiological and pathological conditions such as rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, postmenopausal osteoporosis. Knowing the close links between them will allow the development of new therapeutic targets.

Keywords: osteoinmunology, osteoclast, osteoblast, bone.

La osteoinmunología es una disciplina que combina el conocimiento de la biología ósea y el sistema inmune. La pérdida de masa ósea en varias enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoidea, osteoporosis y periodontitis, entre otras, contribuyen a la a la necesidad de profundizar el estudio en este campo de investigación (1).

En 1972 se describe el vínculo entre el sistema inmune y el tejido óseo debido a la identificación de sustancias activadoras de osteoclastos en las células del sistema inmune; 30 años más tarde se introduce el término *Osteoinmunología* debido a la importancia de la interrelación entre dichos sistemas (2).

Esta nueva disciplina permitió demostrar el concepto de que el sistema esquelético y el

sistema inmune tienen una interacción intensa y debe considerarse como una unidad funcional (2,3).

Es fascinante comprender el campo de la osteoinmunología, poder identificar sus características, el origen en las células madre y las consecuencias que se originan en sus vías de señalización compartidas. Hoy es evidente que ambos sistemas se relacionan mucho entre sí y que el impacto en la fisiología y la patología humana es muy amplio, permitiendo por la abundante evidencia comprender fisiopatológicamente a enfermedades tales como la artritis reumatoidea, las espondiloartropatías y otras enfermedades inflamatorias.

Sabemos que el hueso es una entidad biológicamente dinámica con una permanente

María Silvia Larroude

Reumatóloga y Osteóloga. Ex Médica de planta del Servicio de Reumatología César Milstein. Jefa del Departamento de Densitometría Centro Rossi. Centro de Osteopatías Metabólicas y Enfermedades Óseas. Facultad de Medicina Buenos Aires. Vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Osteoporosis.

Directora del curso de Osteoinmunología de la Sociedad Argentina de Reumatología. mariasilvia.larroude@gmail.com

Juan José Scali

Reumatólogo-Osteólogo. Maestro de la Reumatología Argentina (SAR). Ex Jefe de Unidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes y Metabólicas Óseas. Hospital Carlos Durand. Buenos Aires. Co-Director del Curso de Especialistas en Reumatología, Subsección Durand UBA /SAR. Facultad de Medicina UBA. Vicepresidente de SIBOMM. Presidente de los Comités de Reumatología y Osteoporosis de AMA. Miembro del Tribunal de Honor de AMA. scalimd@gmail.com

Conflicto de intereses:
Los autores
no presentan conflictos de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. María S. Larroude
Prudán 422. 1872 Sarandí.
Prov. de Buenos Aires. Argentina
Correo: mariasilvia.larroude@gmail.com



actividad y continuo remodelado óseo. Su rol primario está estrechamente relacionado con el sistema inmune a través de una serie de moléculas reguladoras compartidas que incluyen citoquinas, quimioquinas, receptores y factores de transcripción que interactúan entre sí en la médula ósea, llevan a cabo cooperativamente ciertas funciones óseas, tales como el soporte corporal, el control del metabolismo mineral y la hematopoyesis. Revisaremos a continuación, los mecanismos generales y las interacciones con las patologías autoinmunes reumatológicas sistémicas (4).

MECANISMOS GENERALES DE LA OSTEONMUNOLOGÍA

Existen citoquinas críticas en el desempeño biológico de los osteoclastos y los osteoblastos, tales como ciertas interleucinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el activador del receptor del ligando nuclear Kappa β (RANKL), y su receptor (RANK) que son esenciales en el remodelado óseo.

En el ciclo de remodelado óseo existe una interacción continua entre los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos; se producen acciones secuenciales entre osteoclastos que reabsorben hueso y los osteoblastos que lo producen (5).

Los osteoblastos se forman a partir de las células mesenquimales y producen una matriz ósea extracelular de colágeno tipo I, proteínas no colágenas como osteocalcina, osteonectina y osteopontina. El posterior depósito de calcio e hidroxipatita produce la mineralización y la rigidez del hueso (5).

Las células mesenquimáticas pueden madurar hacia tres tipos celulares del sistema esquelético: condrocitos, adipocitos u osteoblastos (OB). En su diferenciación intervienen proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que corresponden a la superfamilia de factor de crecimiento β (TGB- β por sus siglas en inglés), más de 20 proteínas anabólicas secretadas por diferentes tipos celulares que aseguran el desarrollo del hueso, cartílago y tendones a través de la vía Runx2. El TGB- β regula la diferenciación osteoblástica y su desarrollo con propiedades adicionales antiinflamatorias. El factor de crecimiento isulina *like* promueve la actividad de los OB y también tiene un efecto en su diferenciación. El factor de crecimiento de fibroblastos estimula la diferenciación de los OB similar a la señalización de las BMP. La IL-11 es inducida por la tensión mecánica y la parathormona (PTH por sus siglas en inglés), la misma regula los efectos inhibidores de las proteínas del Wnt tales como Dickkopf (Dkk1). La PTH intermitente por otro lado estimula la diferenciación del osteoblasto (OB). Así mismo, células del sistema inmunitario contribuyen a la diferenciación de los OB tales como las células T $\gamma\delta$ que secretan IL 17, asociado con la activación de los osteoclastos (OC) para acelerar la proliferación y diferenciación de los OB; los macrófagos emiten TNF α que inhibe la diferenciación de los mismos. El más importante jugador en el desarrollo de los OB es el camino Wnt que comprende un grupo de moléculas de señalización que promueve la osteo-

blastogénesis e inhiben la adipogénesis. Las moléculas del Wnt activan una proteína G acoplada a sus receptores Fzd y Lrp; su activación genera una cascada de señalización conteniendo β catenina que regula los mecanismos anabólicos. La regulación del camino del Wnt es controlada por antagonistas tales como DKK1 y esclerostina que bloquean su interacción con los receptores Fzd y Lrp (6).

Los osteoclastos pertenecen a la estirpe monocito-macrófago, se diferencian en células multinucleadas dependiendo de su activación del sistema RANK-RANKL y osteoprotegerina (OPG) que es producida por células osteoblásticas actuando como inhibidores de la osteoclastogénesis (7)

La función de reabsorber del OC depende de múltiples factores que regulan la reorganización del citoesqueleto, la acidificación, la degradación de la matriz ósea y la supervivencia del mismo. Cuando existe deficiencia de integrina $\alpha\beta3$ ATP asa vacuolar y catepsina K estas funciones se alteran. La reabsorción ósea es estimulada por el factor estimulante de colonia macrofágica (FECM), IL-1, RANKL e integrina $\alpha\beta3$. Los pre-OB expresan FECM y RANKL e inducen osteoclastogénesis. El RANKL es expresado en diferentes tipos celulares incluyendo pre-OB, células T, células B, fibroblastos y osteocitos. Esta expresión es inducida en los OB en respuesta a varios factores tales como PTH, vitamina D y prostaglandinas. Citoquinas inflamatorias tales como TNF α , IL-1, IL-17 inducen la expresión de RANKL. El RANK se encuentra expresado en macrófagos, células dendríticas, monocitos y OC. La interacción de RANKL con RANK mejora la supervivencia de las células dendríticas y promueve la producción de citoquinas y la interacción de las células T-células dendríticas, contribuye a la osteoclastogénesis y la activación de los OC (Tabla 1).

Los osteocitos son células muy abundantes interconectadas entre sí con una función mecano-sensora e inhibidora de la formación ósea; son la última etapa en el desarrollo del OB; su transformación comienza cuando son atrapados en la matriz sintetizada. La información sobre la transición sigue siendo escasa aunque se conoce que factores mecánicos como presión, tensión, bajo nivel de oxígeno, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23 por sus siglas en inglés) y el ácido retinoico contribuyen a su diferenciación. Estas células desarrollan dendritas para lograr contacto entre sí y con otras células osteogénicas a través de uniones gap generando una red de interconexión; actúan mediante mecanotransducción, secretando factores tales como FGF-23, RANKL y esclerostina ante la falta de tensión mecánica. FGF-23 inhibe la mineralización ósea; por otro lado el RANKL activa la diferenciación y activación del OC. Para estimular el crecimiento y la mineralización, la tensión mecánica producirá OPG evitando interacción de RANKL-RANK (6).

La remodelación ósea requiere continuos cambios de funciones para la adaptación del hueso a varios factores mecánicos/fisiológicos tales como estrés, autoinmunidad, infección, cantidad de calcio en la dieta, etc., afectando al sistema

TABLA 1: rol de las citoquinas en el aumento de los osteoclastos y osteoblastos (9, 10)

Citoquina	Fuente	Efecto en la inmunidad	Función en la homeostasis ósea
IL 1 OC	Macrófagos y células dendríticas	Proinflamación	Activa directamente la señalización de RANK promoviendo osteoclastogénesis
IL 6 OC	Macrófagos y células dendríticas	Proinflamación Inducción Th-17	Activación de osteoclastogénesis
IL 7 OC	Células de médula ósea estromal	Promoción de desarrollo células T/B	Desarrollo de células B
IL 17 OC	Células T	Citoquinas proinflamatoria	Expresión de RANKL y potencia vigorosa proinflamatoria
IL 23 OC	Macrófagos y células dendríticas	Inducción Th 17	Activación indirecta de osteoclastos
RANK OC	Osteoclastos células dendríticas	Activación células dendríticas	Diferenciación y activación de osteoclastos
RANKL OC	Osteoblastos, células Th	Maduración células dendríticas y diferenciación de osteoclastos	Activación directa de osteoclastos a través de RANK
TNF α OC	Th 17, macrófagos, células dendríticas	Citoquinas proinflamatorias	Activación osteoclastica indirecta a través de RANKL
TGF β OC	Líneas celulares múltiples	Bloqueo de activación de linfocitos y monocitos derivados de la fagocitosis	Activación osteoclastica indirecta. Inhibición de la diferenciación del osteoblasto.
IL 3 OB	Células T activadas	Bloquea el osteoclasto inducido por RANKL	Inhibe la osteoclastogénesis

vascular, endocrino e inmune del individuo. Se estima que el 5 al 25% de la superficie ósea siempre tiene la misión de remodelar hueso asegurando la integridad mecánica y restauración de los microdaños junto con la creación de un equilibrio en la liberación del calcio y del fósforo. El proceso de la remodelación ósea demora entre 3 y 6 meses. Los adultos necesitan 7 a 10 años para remodelar todo el esqueleto y esto ocurre mayormente en el hueso trabecular generando una microestructura adaptada a la mecánica del individuo. El hueso trabecular es la estructura principal de los cuerpos vertebrales. Por lo expresado la remodelación ósea requiere una regulación estricta de la osteoclastogénesis y de la osteoblastogénesis, es decir un acoplamiento regulado por diferentes niveles: interacción directa entre osteoclastos y osteoblastos, intercambios locales entre estas células y las células inmunes y el sistema neuroendócrino. El ciclo de remodelado óseo consta de cuatro fases: activación, reabsorción, inversión y formación (Figura 1) (5,8,9).

El hueso antes de la activación se encuentra en reposo cubierto por células de revestimiento (preosteoblastos) que se encuentran en estrecho vínculo con macrófagos osteales. Las células B se encuentran presentes en la médula ósea, secretan OPG que inhibe la osteoclastogénesis. En la fase de activación actúan procesos endocrinos, donde la PTH se une a su receptor en los preosteoblastos. La apoptosis de los osteocitos se produce en la matriz ósea mineralizada generando una disminución de la concentración de factor de crecimiento β aumentando la osteoclastogénesis.

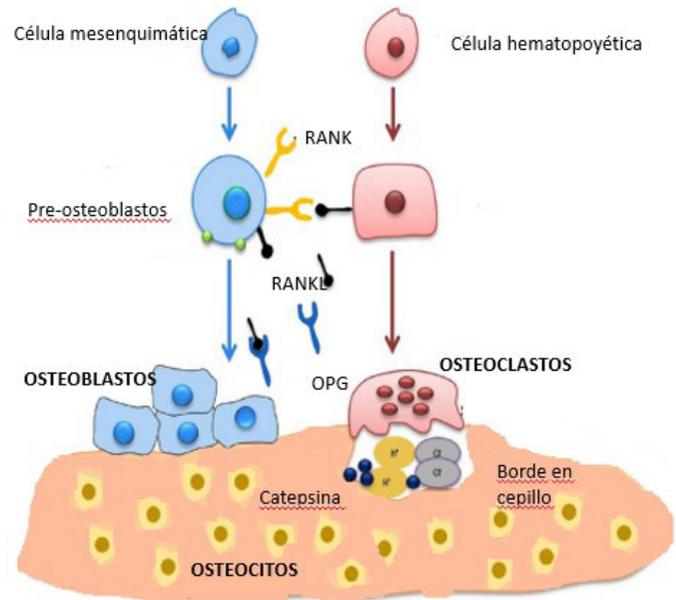


Figura 1. Adaptado de Srivastava y colab. Remodelación ósea: los osteoblastos derivan de las células mesenquimáticas y producen la matriz ósea extracelular. Los osteoclastos se diferencian de macrófagos y monocitos. La unión RANKL/RANK es el responsable del funcionamiento y activación de los osteoclastos que conducen a la pérdida ósea. Los osteoblastos son los encargados de producir OPG para inhibir la osteoclastogénesis (8).

Comienza la reabsorción cuando se libera la proteína quimioatráctica del monocito 1 (MCP1) de los osteoblastos en respuesta a la señalización de la PTH, reclutando preosteoclastos, que conducen a una disminución de la concentración de la OPG y al mismo tiempo mayor expresión del factor estimulante de colonias macrófágicas y RANKL, promoviendo la proliferación y diferenciación de osteoclastos maduros que facilitan la degradación de la matriz en un microambiente localizado. La fase de inversión consta de la eliminación del colágeno no digerido en la superficie ósea (10).

Durante el proceso de la formación ósea, la matriz degradada y los osteoclastos maduros inician señales para la formación. Disminuye la expresión de esclerostina, producida por el osteocito que inhibe la formación ósea. Se produce la mineralización del osteoide recién formado y la superficie ósea vuelve a estado de reposo culminando este ciclo de remodelado óseo (9).

El sistema funcional osteoinmune está integrado por el sistema inmune y óseo en virtud de su nicho común, que lo lleva a una interacción permanente anatómica y vascular. El papel de las células inmunes en la fisiología ósea normal aún no es totalmente entendido y está en continua investigación. Los linfocitos, a través de la secreción de varios factores regulan la remodelación ósea y juegan un papel importante en la homeostasis ósea (10).

Las citoquinas proinflamatorias TNF α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-15, IL-17 potencian la pérdida ósea induciendo la expresión de RANKL por los osteoblastos y aumenta la generación de osteoclastos. Las citoquinas IL-4, IL-5, IL-10,

IL-12, IL-13, IL-18, IFN α , INF β e IFN γ son inhibidores de la osteoclastogénesis al bloquear la señalización de RANKL en forma directa o indirecta (Tabla 1 y 2) (11).

TABLA 2. Rol de las citoquinas en la disminución de los osteoclastos (9)

Citoquina	Fuente	Efecto en la inmunidad	Función en la homeostasis ósea.
IL 4	Th 2	Inmunidad humoral	Inhibe osteoclastogénesis
IL 10	Treg	Antiinflamación	Suprime resorción ósea
IL 18	Macrófago	Diferenciación Th1, inducción IFN γ	Inhibe formación ósea mediada por TNF α de manera independiente de célula T
IL 27	Macrófago y células dendríticas	Aumento Th1 y Treg.	
Inducción Th-17	Inhibe la formación del osteoclasto, bloquea la osteoclastogénesis dependiente de RANK		
Factor estimulante de colonia granulocito macrófaga	Th1	Proinflamación	Inhibe osteoclastogénesis

También se ha involucrado el efecto de la actividad física sobre el metabolismo óseo, no sólo a través de la carga mecánica sino también desde la inmunomodulación. La mayoría de los estudios señalan los efectos de la inflamación mediada por la actividad física, ya que se ha demostrado que esta regula la función inmune a través de la producción de inflamomas y de secreción de mioquinas y adipoquinas (12).

También está involucrada la autofagia en la osteoinmunología; este es un proceso esencial para la degradación de organelas disfuncionales comprometidas en la supervivencia celular; a su vez este proceso es responsable de la polarización de las células inmunes. Las células óseas utilizan autofagia para mantener sus funciones, en particular la diferenciación osteoclástica, la polarización y la adhesión de la matriz ósea que depende también de ella. Los osteoblastos a través de sus fagosomas secretan cristales de fosfato de calcio en la matriz extracelular.

La autofagia inhibe las consecuencias del estrés oxidativo de los osteocitos neutralizando las mitocondrias dañadas que podrían inducir apoptosis (13).

OSTEOINMUNOLOGÍA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMATOLÓGICAS

En la osteoporosis posmenopáusica, la relación con el sistema inmune se la ha llamado inmunoporosis (9), En la misma hay una reducción de producción de estrógenos que es la causa inicial rápida de pérdida de masa ósea, siendo ésta de un 3 a 5% anual de hueso trabecular. La deficiencia de estrógenos se asocia con pérdida de masa ósea por disminuir la apoptosis del osteoclasto aumentando la osteoclastogénesis. La presencia

de estrógenos tiene un efecto antiinflamatorio y un rol protector óseo; también regulan la diferenciación de los osteoblastos y su actividad (14). La remodelación ósea es un equilibrio dinámico, los linfocitos que residen dentro de la médula ósea constituyen el 5% y están representados por las poblaciones T CD4+ y T CD8+. Estas células tienen un papel vital en la función y mantenimiento del sistema inmunitario colaborando con las células B a mejorar la producción de anticuerpos. Las células T CD 4+ se diferencian en Th1, Th2, Th9, TH17, Th22 y T reguladora (Treg), dependiendo del estímulo recibido. Las células Th17 son las principales responsables de iniciar y estimular la resorción ósea mientras que las células Treg están particularmente asociadas a la inhibición de la resorción ósea. Las células T CD 8+ tienen una función protectora ósea, inhibiendo el proceso de osteoclastogénesis por la producción de factores solubles como la OPG e interferón γ .

Algunos estudios han postulado que las células T pueden simultáneamente activar la osteoblastogénesis debido a la activación de la vía de señalización vía Wnt (9).

En las enfermedades inflamatorias autoinmunes sistémicas existen tres tipos de pérdida ósea que han sido identificadas: pérdida localizada con erosiones, osteopenia periarticular y pérdida ósea generalizada.

La erosión es una manifestación temprana en la artritis, aún previo a la observación de la misma; ésta ha sido descrita en sujetos con anticuerpos anticitrulina (ACPA) positivo (15). Los ACPA son proteínas citrulinadas que pueden desencadenarse patológicamente usualmente por tabaquismo a nivel pulmonar. Constituye actualmente el marcador serológico más específico para el diagnóstico de artritis reumatoidea (AR) y son un gran factor predictivo para el desarrollo de la erosión ósea. Los ACPA pueden observarse mucho tiempo antes del inicio de la sinovitis durante una fase preclínica inicial de autoinmunidad, que es asintomática o sólo asociados con artralgiás. La hipótesis de que el daño óseo en la AR precede al inicio clínico de la enfermedad es sustentada por el descubrimiento de la pérdida de hueso sistémico y la erosión ósea cortical en una cohorte de individuos sanos positivos para ACPA, lo que sugiere que los ACPA desencadenan directamente la pérdida de hueso (15,16).

Los ACPA son reconocidos por las células inmunes y median la pérdida ósea indirectamente por la producción de TNF α de monocitos y macrófagos, directamente por la unión de las proteínas citrulinadas a la superficie de los osteoclastos aumentando la osteoclastogénesis (17)

Los ACPA pueden promover la resorción ósea y algunos tratamientos con terapias biológicas pueden disminuir sus niveles en pacientes con AR, siendo esto muy tentador para lograr el objetivo de remisión inmunológica (18).

El TNF α actúa por varios mecanismos, promoviendo la reabsorción indirectamente (en combinación con IL-6) al regular

la expresión del RANKL en fibroblastos sinoviales y colaborando a la diferenciación de los osteoclastos mononucleares. También se sugiere que la combinación de $TNF\alpha$ e IL-6 pueden impulsar la formación de osteoclastos independientemente de RANK/RANKL; sin embargo este proceso requiere de mayor investigación. La IL-1 es también un mediador de la osteoclastogénesis inducida por $TNF\alpha$, mientras que la IL-6 es un factor importante para la diferenciación de Th17. Importantes ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo de $TNF\alpha$ y IL-6 retrasan o detienen la aparición de la erosión (19).

Por lo tanto, el $TNF\alpha$ es la citoquina que desequilibra la homeostasis ósea bloqueando la diferenciación y maduración de los osteoblastos mediante la señalización de los ligandos de Wnt, que son críticos en la formación ósea a través de la activación canónica dependiente de la β catenina (20).

En las enfermedades inflamatorias autoinmunes sistémicas la reparación de la erosión ósea apenas se observa, inclusive bajo tratamiento de terapias biológicas tales como bloqueadoras de $TNF\alpha$ o IL6 y sólo se manifiesta como aposición de hueso nuevo y esclerosis en la base de la erosión. Modelos murinos histológicos han demostrado la presencia de células de linaje osteoblástico cerca del hueso erosionado cuando se resuelve la inflamación (21,22).

Si adicionamos un tratamiento con PTH intermitente, un tratamiento anabólico, no reduce el volumen de la erosión (23).

Existen investigaciones evaluando la acción de los antagonistas de las proteínas DKK1 y esclerostina que son antagonistas fisiológicos de las proteínas del Wnt para incrementar la formación ósea. Estos tratamientos previenen la disminución de la densidad mineral ósea y el volumen óseo a nivel axial y apendicular en modelos de ratón con artritis inducida, pero no protegen de la formación de la erosión y han fracasado en repararla (24).

En las espondiloartropatías, la inflamación puede afectar varios sitios anatómicos, incluyendo articulaciones periféricas, esqueleto axial y entesis; dependiendo de diversos factores, la producción de citoquinas locales y fuerzas mecánicas contribuyen a la presencia de erosiones óseas a la cual se adiciona la presencia de formación ósea.

La formación ósea puede ocurrir cerca de articulaciones sobre la superficie periosteal denominada osteofitos y, en la entesis entesofitos o en el anillo fibroso del disco intervertebral llamado sindesmofito (25).

El mecanismo implicado en la nueva formación ósea en espondiloartritis incluye el eje IL-23/IL-17/IL-22, proteínas morfogenéticas y la vía de señalización de las proteínas Wnt.

La IL-23 es producida por células mieloides activadas, mientras que IL-17 es predominantemente producida por células T y células linfoides innatas. La IL-17 promueve la osteoclastogénesis directamente así como indirectamente a través de

la producción o inducción del RANKL mientras que los efectos de la IL-23 en el osteoclasto tiene efecto pleotrópico.

La IL-17 a su vez tiene efectos diferenciales en la maduración de las células precursoras de los osteoblastos. Patológicamente la lesión se puede dividir en tres etapas, una reacción inflamatoria aguda en la entesis, una fibrocartilaginosa que conduce a erosiones, seguida por nueva formación de hueso. Las dos vías moleculares implicadas en la formación ósea están mediadas por las proteínas morfogenéticas que son un grupo de citoquinas y factores de crecimiento que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformador β y están involucrados en la formación ósea; se unen a sus receptores para regular la diferenciación de las células madre mesenquimáticas durante el desarrollo esquelético, formación ósea y homeostasis ósea. En la tabla 3 mostramos las diferencias en la pérdida ósea entre AR y espondiloartritis (25,26) Figura 2 (27,28).

TABLA 3. Rasgos y diferencias de pérdida ósea en AR y EASN (27)

	Espóndiloartritis (EA, ApS, artritis reactiva)	AR
Erosiones	Articulaciones interfalángicas proximales Interfalángicas distales Distribuidos equivalentemente Pequeñas, tubulares Pobremente demarcadas Asociadas con entesitis y formación ósea	Articulaciones metatarsofalángicas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales muñecas Sitio radial En forma de U Demarcadas En márgenes articulares No asociación con entesitis y formación ósea
Osteopenia periartricular	Ausente	Puede preceder la erosión ósea
Pérdida ósea generalizada	Esqueleto axial Fracturas vertebrales Asociación con nueva formación ectópica	Axial y esqueleto apendicular Fracturas vertebrales y no vertebrales No asociación con nueva formación ectópica
Remodelado óseo	Aumento de la resorción ósea	Aumento de la resorción ósea Disminución de la formación ósea

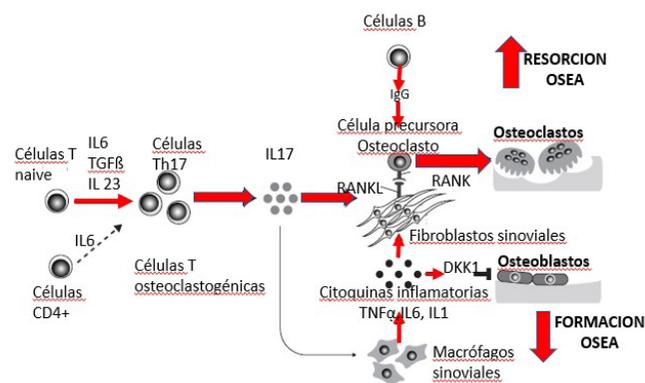


Figura 2: adaptada de Okamoto y colab (27, 28). Mecanismo de destrucción ósea en artritis reumatoide. La destrucción ósea de la AR ocurre en la sinovial inflamada con participación de IL17 producida por células T que regulan la expresión de RANKL en los fibroblastos sinoviales. La expresión de RANKL está regulada por citoquinas. RANKL estimula la resorción osteoclástica. El DKK1 producido por citoquinas inflamatorias como el $TNF\alpha$ suprimen la formación ósea.

CONCLUSIÓN

En resumen, los avances en la osteoimmunología han ampliado y profundizado nuestro conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades reumatológicas osteoarticulares inflamatorias sistémicas. La conexión entre el hueso y el sistema inmune es compleja y queda aún mucho por dilucidar, pero los recientes conocimientos llevan a pensar en una unidad integrada para desarrollar nuevas

conductas para la prevención de la pérdida y destrucción ósea. Contamos actualmente con diversas terapias biológicas que actúan en diferentes vías de la inflamación y pérdida de masa ósea. Es a través del mayor conocimiento de la osteoimmunología lo que permitirá el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que puedan resolver mejor estos procesos.

Bibliografía

- Geusens P, Lems W. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Research Therapy* 2011;13:242.
- Arron, J.R., and Choi, Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000; 408: 535–536.
- Arbolea L, Castañeda S: Osteoimmunology: the study of the relationship between the immune system and bone tissue. *Reumatol. Clin*. 2013;9:303–15.
- Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature* 2014;505:327–334.
- Sommerfeldt D, Rubin C: Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur. Spine J*. 2001;10:86–95.
- Guder C., Gravius S., Burger S., Wirtz DC., Schildberg FA. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Front Immunol* 2020 Jan 31;11:58.
- Wada T, Nakashima T, Hiroshi N., Penninger JM.: RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol. Med*. 2006; 12: 17–25.
- Parfitt AM: Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling in Osteoporosis. 16.R. Marcus, D. Feldman, and J. Kelsey eds: Academic Press Inc. San Diego, California, USA.1996:315–329.
- Srivastava RK, Dar HY, Mishra PK. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis-Role of T Cells. *Front Immunol*. 2018 Apr 5;9:657.
- Dar HY, Azam Z, Anupam R, Mondal RK, Srivastava RK. Osteoimmunology: The Nexus between bone and immune system. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018 Jan 1;23:464-492.
- Murthy MB. Osteoimmunology - Unleashing the concepts. *J Indian Soc Periodontol*. 2011 Jul;15(3):190-8.
- Lombardi G, Ziemann E, Banfi G. Physical Activity and Bone Health: What Is the Role of Immune System? A Narrative Review of the Third Way. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 7;10:60.
- Brunetti G, D'Amelio P, Mori G, Faienza MF Editorial: Updates on Osteoimmunology: What's New on the Crosstalk Between Bone and Immune Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 20;11:74.
- Khosla S: New Insights into Androgen and Estrogen Receptor Regulation of the Male Skeleton. *J. Bone Miner. Res*. 2015;30:1134–7.
- Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:854–60.
- Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003, 48:2741–9.
- Krishnamurthy A, Joshua V, Haj Hensvold A, Jin T, Sun M, Vivar N, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:721–9.
- Wunderlich C, Oliviera I, Figueiredo CP, Rech J, Schett G. Effects of DMARDs on citrullinated peptide autoantibody levels in RA patients: A longitudinal analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46:709–14.
- Tunyogi-Csapo M, Kis-Toth K, Radacs M, Farkas B, Jacobs JJ, Finnegan A, et al. Cytokine-controlled RANKL and osteoprotegerin expression by human and mouse synovial fibroblasts: fibroblast-mediated pathologic bone resorption. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2397–408.
- Findlay DM, Atkins GJ. TWEAK and TNF regulation of sclerostin: a novel pathway for the regulation of bone remodelling. *Adv Exp Med Biol*. 2011;691:337.
- Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Stach C, Schett G. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:122–7.20
- Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:396–400.
- Solomon DH, Kay J, Duryea J, Lu B, Bolster MB, Yood RA, et al. Effects of teriparatide on joint erosions in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1741–50
- Marenzana M, Vugler A, Moore A, Robinson M. Effect of sclerostin neutralising antibody on periarticular and systemic bone in a murine model of rheumatoid arthritis: a microCT study. *Arthritis Res Ther*. 2013, 15: R125.
- Shaw A, Gravallesse E. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. *Sem Cell Dev Biol*. 2016, Jan 49:2-10.
- Gravallesse E., Schett G. Effects of the IL-23–IL-17 pathway on bone in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2018, Nov;14(11):631–640.
- Coury F, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Osteoimmunology of Bone Loss in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Immunol*. 2019 Apr 3;10:679.
- Okamoto K., Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9: a031245

Naturaleza: Revisión.

Área: Diagnóstico por imágenes.

Enfermedad autoinmune: Espondiloartritis.

Recibido 16/10/2020

Aceptado 03/11/2020

El edema óseo en resonancia magnética y las espondiloartritis

Bone marrow edema in magnetic resonance imaging and spondyloarthritis

Fernanda Caillava, Gabriel Aguilar.

Centro Rossi.
Área de Imágenes Musculoesqueléticas
Fernanda Caillava
mcaillava@cdrossi.com
Gabriel Aguilar
gaguilar@cdrossi.com

Resumen

El rol de los estudios por imágenes para la evaluación, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades reumatológicas es cada vez más preponderante. Para las espondiloartritis, la resonancia magnética constituye uno de los pilares diagnósticos en estos pacientes. También permite un diagnóstico en estadios tempranos, dando al paciente la posibilidad de recibir un tratamiento precoz, evitando o demorando la aparición de alteraciones estructurales. A continuación, revisaremos brevemente en qué consiste este grupo de enfermedades denominadas espondiloartritis, sus criterios diagnósticos y desarrollaremos los hallazgos típicos en resonancia magnética con casos clínicos complementarios.

Palabras claves: espondiloartritis, reumatología, enfermedades reumatológicas, radiología, resonancia magnética, sacroileitis inflamatoria, columna vertebral, edema óseo, ASAS.

Abstract

The role of imaging studies for the evaluation, diagnosis and follow-up of patients undergoing rheumatological diseases is increasingly important. For Spondyloarthritis, Magnetic Resonance Imaging is one of the diagnostic pillars in these patients. It also allows a diagnosis in early stages, giving the patient the possibility of early treatment, avoiding or delaying the appearance of structural lesions. We will briefly review what this group of diseases called Spondyloarthritis consists of, its diagnostic criteria, and we will develop the typical findings in Magnetic Resonance Imaging with complementary clinical cases.

Keywords: spondyloarthritis, rheumatology, rheumatological diseases, radiology, magnetic resonance imaging, inflammatory sacroiliitis, spine, bone edema, ASAS.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Fernanda Caillava
Arenales 2777. C1425BEE CABA.
Argentina
TE: +54 11 4011-8000
Correo: mcaillava@cdrossi.com



Las espondiloartritis (SpA) corresponden a un grupo de enfermedades reumatológicas con características en común, tales como la asociación al HLA B27 y manifestaciones clínicas como compromiso articular tanto de localización axial como periférica, afectación ocular, intestinal, dermatológica, entre otros. Estas entidades incluyen: espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y la espondiliartritis indiferenciada. A modo general, las espondiloartropatías forman un conjunto de enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas, de etiología desconocida, que afectan primariamente al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y raquis) y las entesis, siendo su lesión más característica la sacroileítis.

A lo largo del tiempo se han desarrollado criterios diagnósticos, los cuales han ido evolucionando hasta el año 2009, cuando el grupo The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) incluyó por primera vez dentro de los criterios diagnósticos a la resonancia magnética (RM) (1) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de clasificación ASAS para SpA axial en pacientes con dolor lumbar \geq 3 meses y edad de inicio $<$ 45 años

Diagnóstico radiológico de sacroileítis* y 1 o más características de SpA*	HLA B27 + 2 o más características de SpA
<p>*Características de SpA</p> <ul style="list-style-type: none"> ↗ Dolor inflamatorio bajo ↗ Artritis ↗ Entesitis (talón) ↗ Uveítis ↗ Dactilitis ↗ Psoriasis ↗ Chron / colitis ↗ Buena respuesta a AINE ↗ Historia familiar de SpA ↗ HLA B27 ↗ PCR elevada 	<p>*Diagnóstico radiológico de sacroileítis</p> <ul style="list-style-type: none"> ↗ Inflamación activa (aguda) en RM altamente sugestiva de sacroileítis asociado a SpA ↗ Sacroileítis radiológica definida acorde con los criterios de Nueva York modificados

Fuente: García Salinas R, Aguilar G. Resonancia magnética: su papel actual en las espondiloartritis. Revista Argentina de Reumatología 2018;29(2):43-51.

Es fundamental el rol de la RM para el diagnóstico temprano de las SpA, siendo además la única modalidad imagenológica que permite reconocer tanto actividad de la enfermedad así como daños estructurales.

En las últimas décadas el avance y los buenos resultados observados gracias a las terapias biológicas instauradas en estadios tempranos de la enfermedad, han colocado a la RM por encima de otros estudios de imágenes, como la clásica radiografía simple, ya que es sumamente necesaria para llegar a esos diagnósticos precoces (1). Trabajos publicados sobre el costo-beneficio de la Radiografía simple en comparación con la RM, han concluido que si bien la radiografía tiene a favor el menor costo, fácil acceso y reproducibilidad, sólo revela los daños estructurales de la enfermedad, los cuales tardan hasta 8-11 años en apare-

cer desde el comienzo de la misma (2). Es por esto que la RM sin dudas es uno de los pilares, no sólo para el diagnóstico precoz, sino también para evaluar el grado de actividad inflamatoria y respuesta a los distintos tratamientos disponibles en la actualidad.

Dentro de los signos que podemos observar en una RM, el edema óseo es uno de los más importantes (Caso 1). Sin embargo puede resultar un signo inespecífico, ya que podemos observarlo en otras entidades tales como: infecciones, fracturas por insuficiencia, edema reactivo posparto, tumores, entre otros (2) (Caso 2). No obstante, su gran utilidad a la hora de evaluar un paciente con sospecha o diagnóstico de SpA, es un signo muy sensible e indicativo de actividad inflamatoria. Otros hallazgos, además del edema óseo, que se pueden observar en RM de articulaciones sacroilíacas son: sinovitis, entesitis, capsulitis, esclerosis subcondral, erosiones y depósito de médula ósea grasa periarticular (3).

El edema óseo se observa en las secuencias de RM ponderadas en T2 con saturación grasa (T2 FAT SAT) o bien secuencias con supresión grasa como el *short tau inversion recovery* (STIR por sus siglas en inglés). Estas secuencias, también llamadas "fluido-sensibles" o "centellográficas", donde los fluidos en general, y por tanto el edema óseo, cobran protagonismo al observarse más brillantes que el resto de las estructuras y tejidos, los cuales determinan un fondo más oscuro, conformando en conjunto un escenario de gran contraste visual (4).

En el estudio de las SpA por RM, es importante tener elaborado un protocolo de imágenes dirigido a estas patologías, siendo clave evaluar el esqueleto axial con una RM de columna total o dorsolumbar (siempre incluyendo las articulaciones costovertebrales en los cortes sagitales) y RM de ambas articulaciones sacroilíacas (2,5). Las secuencias a utilizar deberán ser aquellas llamadas "fluido-sensibles" y otras como el T1 que otorgan información mucho más anatómica y estructural (Tabla 2). El conjunto de estos dos tipos de secuencia, hacen a la RM el método imagenológico ideal para reconocer no sólo fenómenos inflamatorios activos o agudos, sino también lesiones estructurales o crónicas (1) (Caso 3).

Poniendo foco nuevamente en el edema óseo, en la actualidad, continúa siendo la observación principal en la RM para definir el estado de inflamación activa de las SpA. En este contexto los términos "edema óseo" y "osteítis" pueden ser considerados equivalentes. A continuación, algunas características de este signo tan importante:

- ↗ El edema óseo se reconoce como un área hiperintensa en las secuencias STIR o "fluido-sensibles", mientras que en secuencias ponderadas en T1 resulta usualmente hipointenso.
- ↗ El edema óseo es un indicador sensible de sacroileítis activa, pero no hay que perder de vista otras entidades que pueden ocasionarlo.

Tabla 2. Hallazgos inflamatorios y estructurales en articulaciones sacroilíacas y columna vertebral

Articulaciones sacroilíacas	Columna vertebral
Lesiones inflamatorias agudas	Lesiones inflamatorias agudas
↳ Edema óseo	↳ Espondilitis
↳ Sinovitis	↳ Espondilodiscitis
↳ Capsulitis	↳ Entesitis de ligamentos espinales
↳ Entesitis	
Lesiones estructurales	Lesiones estructurales
↳ Erosiones	↳ Depósito de grasa en los vértices de los cuerpos vertebrales
↳ Depósitos de médula ósea grasa subcondral (<i>backfill</i>)	↳ Sindesmofitos y espolones
↳ Puentes óseos y anquilosis	↳ Calcificación discal
	↳ Erosiones

Fuente: Giancarlo Schiappacasse F et al. Protocolo abreviado de Resonancia magnética en espondiloartritis: más allá de la sacroileítis. Revista Médica de Chile 2015;143(7):905-12.

- ↳ Las áreas de edema óseo en las SpA se localizan típicamente en la región subcondral de las superficies articulares.
- ↳ Por último, el edema óseo puede estar asociado a otros daños estructurales subyacentes como cambios de esclerosis o erosiones (4,6).

En la clasificación de los criterios ASAS, la RM es una parte integral, tanto es así que una RM compatible con una sacroileítis activa sumado a un parámetro clínico, ya debe ser considerado dentro del grupo de las SpA axiales. Dentro de estos criterios para considerar una sacroileítis activa por RM, el edema óseo debe ser altamente sugestivo de SpA, así como su distribución espacial. También se incluyeron los daños estructurales como las erosiones como parte de estos criterios, para aumentar la utilidad diagnóstica de la RM. No obstante, es importante hacer énfasis en que la RM no debe ser utilizada de forma aislada para hacer el diagnóstico de SpA, sino que debe ser interpretada dentro del contexto clínico del paciente (2,3) (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de sacroileítis por RM**Hallazgos requeridos para el diagnóstico de sacroileítis**

- ↳ Se requiere la presencia de lesiones activas en las articulaciones sacroilíacas (reflejan sacroileítis activa) para cumplir el criterio de "RM positiva para sacroileítis" y aplicarse en la clasificación diagnóstica de la ASAS.
- ↳ El edema óseo u osteítis son muy sugestivos de espondiloartritis, siempre y cuando afecten a las áreas subcondral y periarticular de la médula ósea.
- ↳ La existencia aislada de otras lesiones inflamatorias activas (sinovitis, entesitis o capsulitis) sin edema óseo ni osteítis asociada. NO es suficiente para la definición de sacroileítis por RM.

Alteración de señal obligatoria

- ↳ Si existe una sola lesión activa (edema óseo/osteítis), la alteración de señal deberá estar presente en al menos 2 cortes consecutivos
- ↳ Si existe más de una alteración de señal (edema óseo/osteítis) en un corte, es suficiente un solo corte.

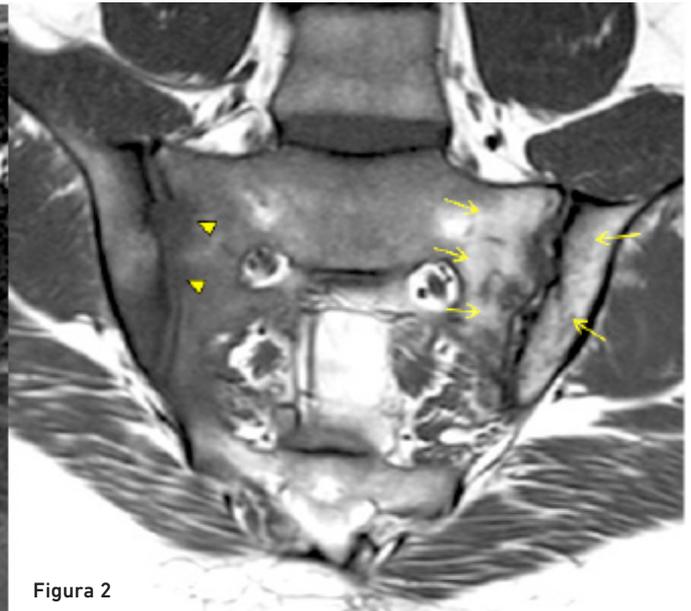
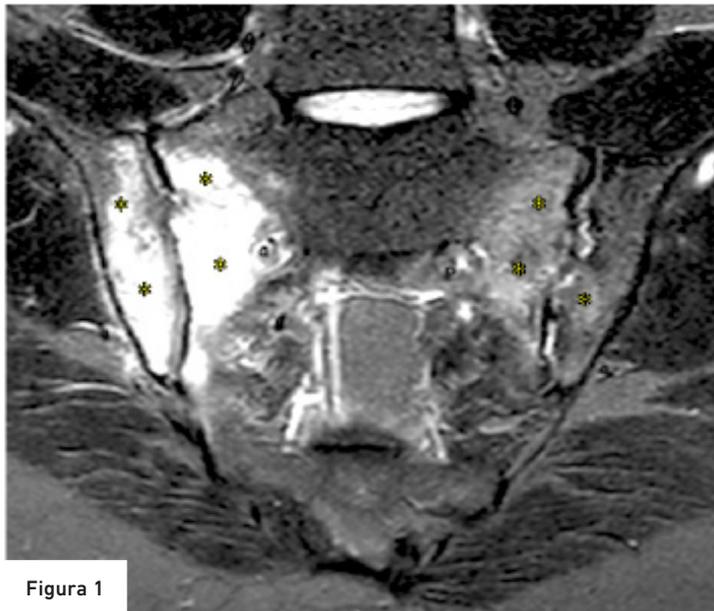
Fuente: Illescas MEB et al. Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética. Radiología 2014;56(1):7-15.

Con respecto a los hallazgos en columna vertebral por RM según el consenso del grupo ASAS:

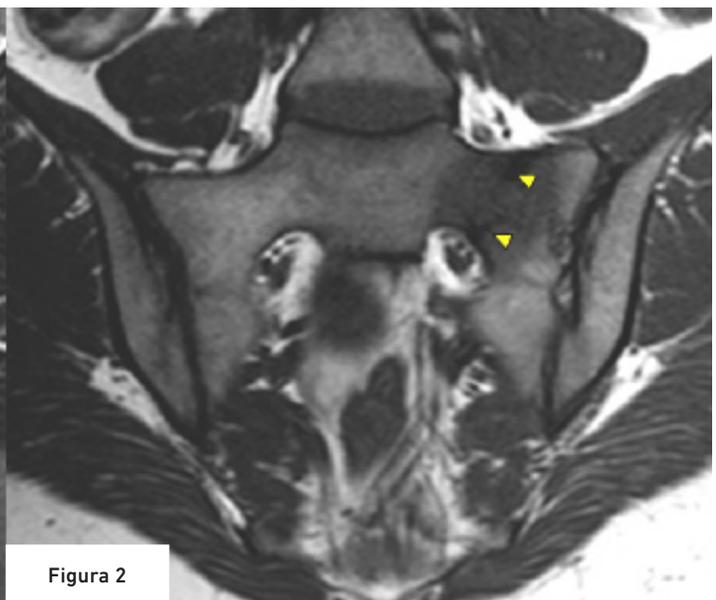
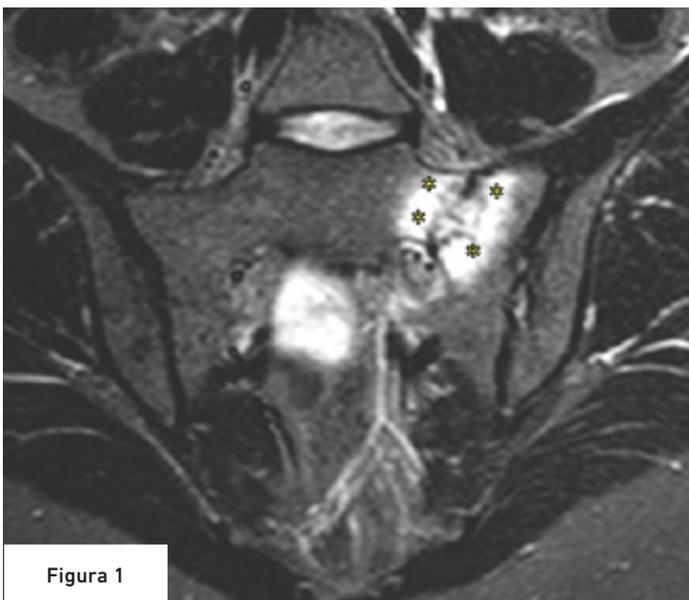
- ↳ La espondilitis anterior y posterior (lesiones inflamatorias de las esquinas vertebrales - Shiny Corners) son típicas de la SpA axial.
- ↳ La espondilitis anterior y posterior presente en más de tres sitios es muy sugerente de SpA axial, especialmente en los pacientes más jóvenes.
- ↳ La espondilodiscitis (lesiones inflamatorias de placa terminal, no lesiones inflamatorias en esquinas) se produce con frecuencia, pero tiene baja especificidad.
- ↳ Los cambios grasos en las esquinas vertebrales son típicos de la SpA axial, y si está presente en varios sitios, aumenta la probabilidad diagnóstica especialmente en los grupos más jóvenes.
- ↳ Se pueden observar por RM cambios estructurales como erosiones, sindesmofitos y anquilosis (3).

CONCLUSIÓN

La RM cumple un papel central en el diagnóstico de los pacientes con SpA, siendo fundamental en aquellos pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, donde todavía no hay manifestación radiológica, es decir, daño estructural significativo. También es importante realizar un protocolo adecuado para valorar articulaciones sacroilíacas y columna vertebral, así como saber interpretar los hallazgos sugestivos y compatibles tanto con actividad inflamatoria como de alteración estructural.



Caso 1. Masculino de 30 años con lumbalgia inflamatoria de 2 años de evolución. **Figura 1:** las secuencias STIR muestran marcado edema óseo hiperintenso (asteriscos) en un fondo óseo oscuro por supresión de la grasa normal de la médula ósea. Predomina en la articulación sacroilíaca derecha tanto en borde sacro como ilíaco. **Figura 2:** las secuencias SE T1 muestran los cambios estructurales caracterizados por irregularidad de las superficies articulares con presencia de erosiones (puntas de flecha). Sacroilíaca izquierda con irregularidad de la luz articular y metaplasia grasa subcondral (flechas).



Caso 2. Paciente femenino de 26 años con dolor en región lumbar baja y glútea izquierda, sin antecedentes conocidos. Tampoco refería historia de traumatismos previos. **Figura 1:** la secuencia STIR muestra marcado edema óseo hiperintenso (asteriscos) en un fondo óseo oscuro por supresión de la grasa normal de la médula ósea. Predomina en alerón sacro izquierdo, cercano a la articulación sacroilíaca. **Figura 2:** la secuencia SE T1 muestra imagen lineal longitudinal hipointensa en el seno de estos hallazgos, vinculable a trazo de fractura incompleto, debido a estrés óseo (puntas de flecha).

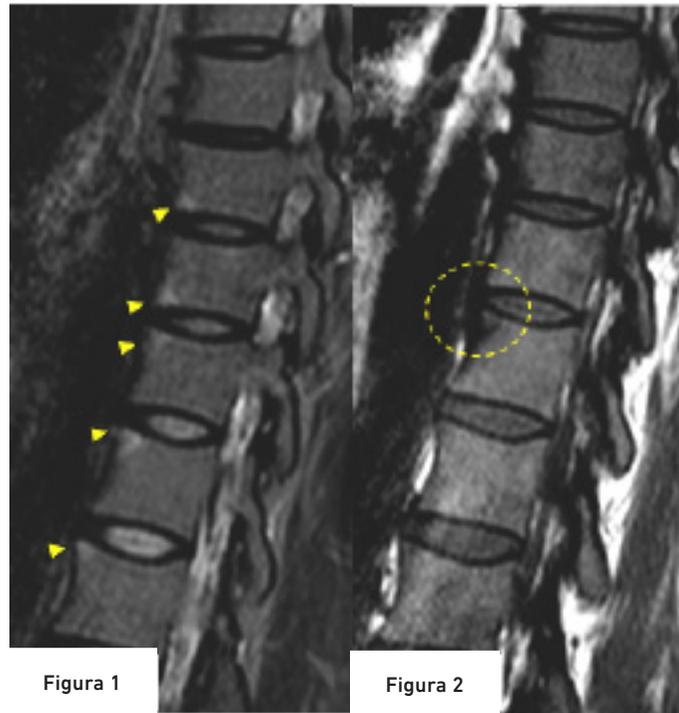


Figura 1

Figura 2

Caso 3. Paciente femenino de 36 años con lumbalgia de tipo inflamatoria, de un año de evolución. **Figura 1:** Las imágenes de la columna vertebral muestran en secuencias STIR cambios de edema en los ángulos anteriores de los cuerpos vertebrales (*puntas de flecha*) con características de epifisitis (*shiny corners*). **Figura 2:** hay erosiones (*círculos punteados*) asociadas en las secuencias SE T1. **Figura 3:** las articulaciones sacroilíacas muestran importante edema óseo (*asteriscos*) en las secuencias STIR. **Figura 4:** en la articulación izquierda hay erosiones asociadas (*puntas de flecha*), evidentes en secuencias SE T1. Asimismo, se ve metaplasia grasa subcondral (*flechas*). Del lado derecho predominan los cambios estructurales en SE T1 con erosiones (*puntas de flecha*) sobre borde ilíaco sin edema óseo.

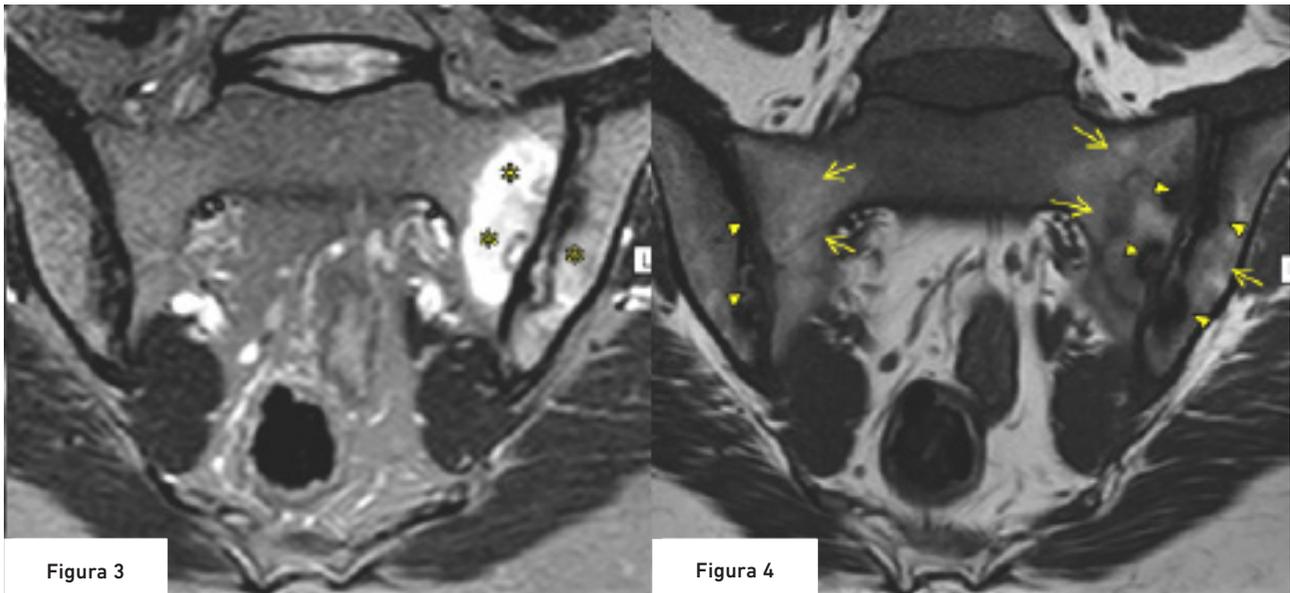


Figura 3

Figura 4

BIBLIOGRAFÍA

1. Giancarlo Schiappacasse F et al. Protocolo abreviado de resonancia magnética en espondiloartritis: más allá de la sacroileítis. *Revista Médica de Chile* 2015;143(7):905–12.
2. Østergaard M. MRI of the Sacroiliac Joints: What Is and What Is Not Sacroiliitis? *Current Opinion in Rheumatology* 2020;32(4):357–64.
3. García Salinas R, Aguilar G. Resonancia magnética: su papel actual en las espondiloartritis. *Revista Argentina de Reumatología* 2018;29(2):43-51.
4. Lambert RGW et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI Working Group. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75(11):1958–63.
5. Tsoi C et al. Imaging of sacroiliitis: Current status, limitations and pitfalls. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2019;9(2):318–35.
6. Illescas M, Banegas E et al. Nuevos criterios ASAS para el diagnóstico de espondiloartritis. Diagnóstico de sacroileítis por resonancia magnética. *Radiología* 2014;56(1):7–15.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunoofthalmología.

Enfermedad autoinmune: Penfigoide ocular cicatrizal.

Recibido 26/10/2020

Aceptado 16/11/2020

Penfigoide ocular cicatrizal. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo actual

*Ocular Cicatricial Pemphigoid. Clinical Manifestations, Diagnosis and Current Management*Ariel Schlaen^{1,2}, Juliana Montoya^{1,2}, Milagros Heredia^{1,3}, Carla Ficoseco¹, Lucia Dominguez¹.

1. Hospital Universitario Austral, Derqui-Pilar, Prov. de Buenos Aires, Argentina.
2. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina
3. Hospital Alemán, CABA, Argentina

Resumen

El penfigoide ocular cicatricial es una enfermedad crónica, bilateral, y progresiva, de etiología autoinmune, en la que se observan depósitos de autoanticuerpos en el epitelio de la membrana basal de las mucosas. Se considera un subtipo del penfigoide de las membranas mucosas (PMM), una dermatosis bullosa, caracterizada por ampollas en diferentes tejidos mucosos como nariz, boca, tracto respiratorio, y genitales. El compromiso ocular en estos casos se encuentra en un 70% de los pacientes con PMM. En contrapartida, el compromiso ocular sin manifestación sistémica se observa hasta en un tercio de los pacientes. Las manifestaciones oftalmológicas inician de forma asimétrica con una conjuntivitis que progresa hacia la fibrosis, provocando insuficiencia de la superficie ocular, y complicaciones inflamatorias e infecciosas, así como una pérdida visual potencialmente devastadora. El diagnóstico oportuno, con un abordaje interdisciplinario y un tratamiento sistémico adecuado, son sumamente importantes y requieren un alto nivel de experiencia, ya que esta condición puede ser extremadamente difícil de identificar y tratar.

Palabras claves: : penfigoide ocular cicatrizal, tratamiento inmunosupresor, conjuntivitis crónica, superficie ocular, penfigoide de las membranas mucosas.

Abstract

Ocular cicatricial pemphigoid is a progressive, bilateral, chronic disease, of autoimmune etiology, in which autoantibody deposits are observed in mucosal basement membranes. It is regarded as a mucous membrane pemphigoid subtype, a bullous dermatitis, characterized by blistering in mucosal tissues of nose, mouth, respiratory tract, and genitalia. As a counterpart, ocular involvement without systemic manifestations is observed up to one third of the patients. Ophthalmological presentation is asymmetric, with a conjunctival inflammation which evolves to fibrosis, leading to an ocular surface insufficiency, and infectious and inflammatory complications, as well as a potentially devastating visual loss. A timely diagnosis, with an interdisciplinary approach and a suitable systemic treatment, are pivotal and they require a high level of experience, since this condition may be extremely difficult in identifying and treating.

Keywords: Ocular cicatricial pemphigoid, immunosuppressive treatment, chronic conjunctivitis, ocular surface, mucous membrane pemphigoid.

Ariel Schlaen
ariel.schlaen@gmail.com
Juliana Montoya
juliana2094@gmail.com
Milagros Heredia
miliheredia@hotmail.com
Carla Ficoseco
ficosecocarla@gmail.com
Lucia Dominguez
lu_dominguez21@hotmail.com

Conflicto de intereses :
Los autores manifiestan que no
existen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr Ariel Schlaen
Arenales 981 2do. piso
C1061AAE CABA, Argentina
Correo: ariel.schlaen@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El penfigoide ocular cicatrizal (PCO), se observa como una forma primaria ocular del penfigoide PMM, enfermedad autoinmune que involucra uno o todos los tejidos de membrana mucosa con o sin compromiso de piel (1, 2). Su característica son lesiones ampollas, con depósito de inmunoglobulinas en la membrana basal (3). Por su compromiso sistémico es potencialmente mortal y puede causar ceguera (2). Las primeras descripciones de compromiso ocular se acreditaban como un subtipo más del pénfigo, enfermedad también autoinmune, caracterizada por ser una dermatosis ampollosa epidérmica con diferentes subtipos, sin embargo Lever y col (4), reportaron la diferenciación histológica, con la ausencia de acantólisis y el compromiso subepitelial del penfigoide, separándose de los subtipos del pénfigo (4,5).

El compromiso ocular se considera infrecuente, entre 1 en 12.000 a 1 en 60.000 personas, predominio en mujeres 2:1, mayores de 60 años (2, 6). Sin embargo, las cifras se concentran en pacientes con etapas más avanzadas de la enfermedad, lo que podría subestimar la incidencia real (1). A nivel ocular se presenta una respuesta inflamatoria conjuntival, con diferentes grados de progresión. Puede observarse fibrosis subtarsal, acortamiento de fondos de saco, entropión cicatricial, obstrucción cicatricial de los conductos de las glándulas lagrimales, y finalmente alteración severa de la superficie ocular, vascularización corneal y anquiloblefaron (1,3). La patogénesis de este trastorno no es totalmente conocida. Histopatológicamente se conoce la presencia de una reacción de hipersensibilidad tipo II, con formación de autoanticuerpos contra un componente de la membrana basal epitelial (6). La biopsia y el análisis inmunohistoquímico permiten confirmar el diagnóstico, pero un resultado negativo de la biopsia no debería retrasar el tratamiento en el caso de un cuadro clínico claro (2,7). Los estadios clínicos, la definición de formas leves, moderadas y severas, son esenciales en el tratamiento de los pacientes, lo que permite guiar la selección de agentes terapéuticos sistémicos, con prioridad para aquellos con el mejor perfil de eficacia y seguridad. Su pronóstico estará relacionado directamente con el diagnóstico temprano, el uso de fármacos inmunosupresores adecuados, y una adecuada comunicación interdisciplinaria de las diferentes especialidades (2,7).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de PCO fue estimada en 1 – 15.000 a 46.000 pacientes oftalmológicos, sin embargo, en la población general se observa entre 0.8 a 1.6 personas por 1.000.000 de habitantes/año, mayormente en mujeres en una edad promedio de 65 años (6). Factores medioambientales y genéticos parecen ser determinantes de la susceptibilidad de padecer la enfermedad. Aun no hay evidencia sobre predilección geográfica o étnica (6). La prevalencia en Argentina es desconocida, pero se considera una enfermedad poco frecuente. La edad más común de presentación es alrede-

dor de los 60 años, pero puede verse en pacientes de entre 18 y 90 años, siendo muy rara la presentación en niños (2).

PATOGENIA

La patogenia exacta del PMM es compleja y aun es desconocida. Sin embargo, algunos estudios sugieren una reacción de hipersensibilidad tipo II podría ser la responsable. Esta última sería causada por auto-anticuerpos contra un antígeno de la superficie celular en la membrana basal del epitelio conjuntival, así como también en otros epitelios escamosos similares. Dos auto-anticuerpos (anti-BP230 y anti-BP180) se han estudiado en gran medida en pacientes con penfigoide bulloso (PB), y estos anticuerpos también se han detectado en pacientes con PCO. Sin embargo, investigaciones posteriores han revelado que el autoantígeno más probable es en realidad la subunidad $\beta 4$ de la integrina $\alpha 6\beta 4$ de los hemidesmosomas. Además, se ha observado que los alelos HLA-DR4 y HLA-DQB1 * 0301 están fuertemente asociados con variantes del penfigoide, particularmente para PCO. Se piensa que el HLA-DQB1 * 0301 se une a la subunidad $\beta 4$ de la integrina $\alpha 6\beta 4$ (el antígeno sospechado en PCO) (6).

La respuesta inmune lleva a la activación de la cascada del complemento, cuyos componentes se depositan en la lámina lúcida. Consecuentemente, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos son reclutados hacia la membrana basal (1,6). El compromiso de moléculas inflamatorias es muy diverso, y la prevalencia de células del sistema inmune innato es mayor en comparación con el adaptativo. Los infiltrados inflamatorios asociados del epitelio y la sustancia propia conjuntival, se manifiesta como una conjuntivitis crónica, lo cual es frecuentemente observado en los pacientes con PCO. Las dos células claves en el PCO, los neutrófilos y los eosinófilos, son las que causan inflamación en las fases tempranas y agudas de la enfermedad. En la fase crónica de la enfermedad se halla una infiltración linfocítica amplia, y la activación de los fibroblastos lleva a una fibrosis subepitelial, la cual en los tiempos tempranos de la enfermedad aparece como estrías blancas y finas. Respuestas linfocitarias Th1, Th2 y Th 17 han sido demostradas en el desarrollo de esta enfermedad, con predominio Th2 y Th 17 (6).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El penfigoide ocular cicatricial como parte del grupo heterogéneo de enfermedades de la membrana mucosa (MMP), puede comprometer la mucosa oral, ocular, genital, y uretral, la cavidad nasal, la faringe, el esófago, la laringe, la tráquea y la piel (1,3,7). A nivel ocular la cicatrización es la característica más distintiva (1). Sin embargo, no toda cicatrización conjuntival es una OCP (1). Se debe indagar por cualquier proceso traumático como quemaduras, cirugías, una respuesta inflamatoria grave a una infección o un medicamento, como el caso de un eritema multiforme o sín-

drome de Steven Johnson (1). La realización de una adecuada anamnesis, más el acompañamiento interdisciplinario de clínica médica, odontología, cirugía oral, ginecología, gastroenterología, otorrinolaringología y dermatología, es fundamental para buscar la presencia de manifestaciones sistémicas extra oculares de PMM (8).

Los síntomas tempranos más comunes de la OCP son ojo rojo, prurito, e inicia de forma unilateral, progresa de forma crónica y recurrente como una conjuntivitis papilar, con lagrimeo excesivo y secreción mucosa, y puede ser diagnosticado erróneamente como conjuntivitis alérgica en los estadios iniciales (1,6). La progresión bilateral puede demorarse incluso 2 años (1). En la evaluación oftalmológica se puede observar dilatación vascular, aumento del menisco lagrimal, y acumulación de secreción mucosa en el fondo de saco inferior. Con tinción de fluoresceína y rosa de bengala al 1 %, se puede observar erosión punteada epitelial en la superficie de la córnea y la conjuntiva. Signos más sutiles, incluyen fibrosis subepitelial con formación de estrías perivasculares finas y blancas (más fácilmente observadas debajo del epitelio conjuntival tarsal inferior y superior) (5). Puede haber remisión de la conjuntivitis crónica, a veces por largos periodos de tiempo, con eventuales exacerbaciones. La progresión de la fibrosis subepitelial puede generar retracción conjuntival, hasta observarse acortamiento de los fondos de saco (Figura 1). Este último proceso lleva al desarrollo de simblefaron, alterando también la anatomía de los párpados (Figura 2). Esta alteración puede originar un entropión cicatricial, y la fibrosis subepitelial puede alterar las pestañas, generando triquiasis, y distiquiasis, obstrucción cicatricial de los conductos de las glándulas lagrimales y de meibomio, fibrosis conjuntival con pérdida de células mucosecretantes y finalmente alteración severa de la superficie ocular, vascularización corneal y anquiloblefaron (3,5,6,8) (Figura 3). La queratinización y la alteración de la superficie ocular aumenta la susceptibilidad de cuadros infecciosos, con algunos casos de perforación corneal y endoftalmitis (1,5). Para el diagnóstico oportuno y el inicio temprano del tratamiento, se realizaron diferentes escalas de progresión conjuntival. El sistema de estadificación de Foster es el más conocido, clasifica la progresión de la enfermedad de 1 a 4. Estadio I corresponde a ojos con conjuntivitis crónica, y cicatrización subepitelial y fibrosis. Estadio II se presenta con acortamiento de fondos de saco de cualquier grado, pero sin simblefaron. Estadio III simblefaron de cualquier grado. Y estadio IV se presenta con anquiloblefaron y globo ocular congelado (9). Posteriormente, Tauber y col, rea-

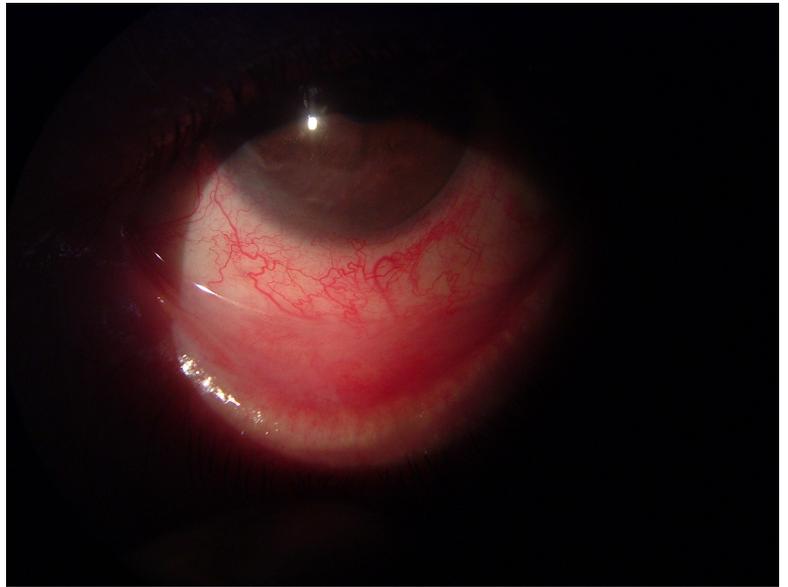


Figura 1.

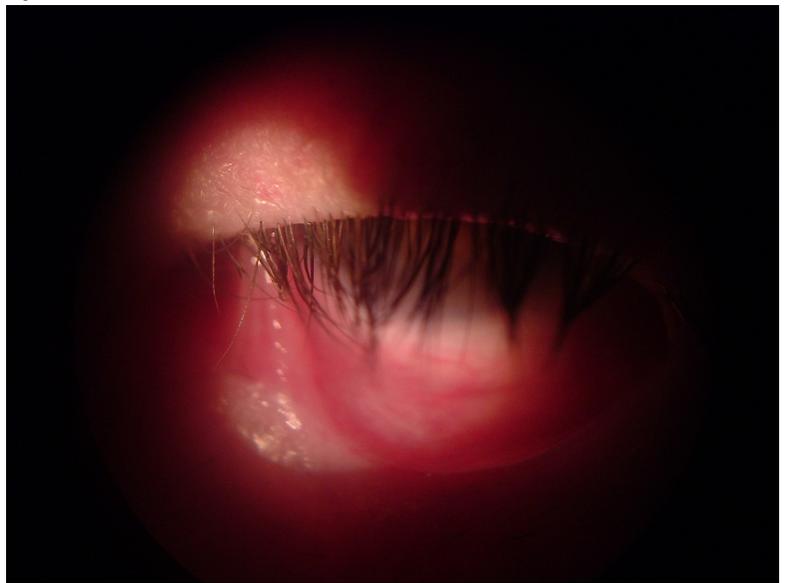


Figura 2.

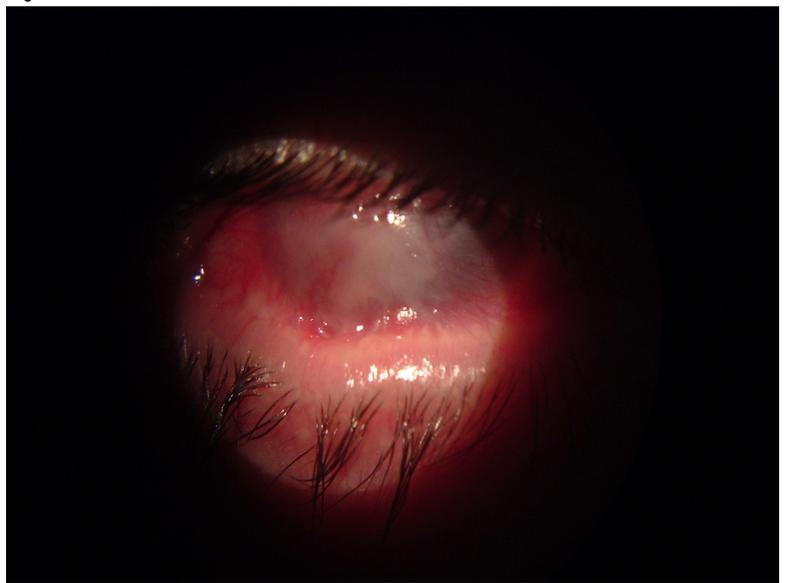


Figura 3.

lizan una modificación a la escala inicial, demostrando una mejor detección de la evolución y actividad de la enfermedad, mediante la segmentación de la fibrosis conjuntival, ya que en la mayoría de los diagnósticos de OCP se realizan cuando la fibrosis conjuntival está presente o ya está avanzada (9) (Tabla 1). En esta modificación permanecen los mismos estadios de Foster I a IV con subdivisión de los estadios II y III. En estadio II mide el grado de pérdida de la profundidad de los fondos de saco inferiores, se mide de a – d. (a. 0-25 % , b. 25 % -50 % , c.50-75 % , d.>75 %). En el estadio III mide el compromiso horizontal del simblefaron con la misma gradación, a la cual se adiciona el número de adherencias individuales entre paréntesis (ej: Estadio IIIc (3), indica la presencia de 3 simblefaron individuales con más del 75 % de la superficie comprometida) (9).

Tabla 1. Escala de progresión modificada Tauber y Col (9)

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
ESTADIO I	Conjuntivitis crónica, cicatrización y fibrosis sin acortamiento Acortamiento de fondos de saco, con pérdida de profundidad de fondo de saco
ESTADIO II	a. 0 - 25 % b. 25 % - 50 % c. 50 - 75 % d. >75 % con Simblefaron Simblefaron con compromiso horizontal y el número de simblefaron observados.
ESTADIO III	a. 0 - 25% con 1 o más simblefaron b. 25 % - 50% más # de simblefaron. c. 50 % - 75% más # simblefaron d. >75% más # de simblefaron
ESTADIO IV	Anquiblefaron y globo ocular congelado.

Entre las manifestaciones sistémicas, la cicatrización de la mucosa nasal y oral generalmente no es debilitante, se manifiesta como parches eritematosos, ampollas, erosiones y erosiones cubiertas de pseudomembranas, localizadas con mayor frecuencia en la mucosa gingival y palatina adheridas y con menos frecuencia en la mucosa labial y la lengua. La presencia de gingivitis descamativa está presente hasta en el 65 % de los pacientes, y puede llevar a una pérdida ósea y a la extracción dental. Las únicas consecuencias fatales conocidas del penfigoide cicatricial son la asfixia secundaria al acumulo de un bolo alimenticio en una estenosis esofágica, y la asfixia debido a la cicatrización traqueal y a la acumulación de moco (1,8). Las lesiones en genitales pueden manifestarse como ampollas, erosiones y cicatrices, con o sin fusión de los tejidos. Las lesiones cutáneas, si están presentes, ocurren como lesiones vesículo-bullosas pequeñas o placas eritematosas en las áreas superiores del tronco, cuero cabelludo, y la cabeza (1,8).

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico se debe considerar inicialmente que aproximadamente el 70 % de los pacientes con PMM tienen compromiso ocular, pero cuando solo está limitado al

ojo, representa entre un 19 a 36 % de acuerdo a diferentes series (2). En los casos de conjuntivitis crónica, recurrente e inexplicable, especialmente cuando hay evidencia de cicatrices subepiteliales en la conjuntiva, se debe realizar una búsqueda clínica para prevenir las secuelas cegadoras inevitables de OCP. La biopsia de cualquier mucosa afectada (no necesariamente ocular), con la presencia de depósitos lineares de inmunoglobulinas G o A y complemento en la membrana basal utilizando una técnica de inmunofluorescencia directa (IFD) es la prueba gold estándar para el diagnóstico de MMP (2,7). Sin embargo, la sensibilidad es variable en diferentes reportes, con una alta tasa de falsos negativos (2,7). Otras inspecciones que se deben realizar para descartar otros procesos inflamatorios asociados, incluyen, vasculitis asociadas a ANCA, sarcoidosis y procesos paraneoplásicos (7,10,11). Los hallazgos de IFD no siempre se relacionan con el fenotipo clínico. Es por ello que el profesional debe respladarse sobre el criterio clínico para el inicio de tratamiento en los casos de progresión cicatrizal con IFD negativo. Además, la realización de inmunofluorescencia en pequeñas muestras de mucosa puede depender del operador, y la interpretación de los resultados de inmunofluorescencia puede ser subjetiva. Por lo tanto, los factores técnicos y de interpretación pueden contribuir a los resultados IFD falsos negativos y falsos positivos (2,7).

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Las conjuntivitis cicatriciales, pueden ser de progresión lenta o entrar en remisión luego de controlar la enfermedad subyacente o medicamentos que inducen la enfermedad. Y de forma progresiva con un potencial que amenaza la agudeza visual y su estado general. Entre las posibles causas se encuentran las generadas por medicamentos como el Eritema multiforme/síndrome Steven Johnson, necrólisis epidérmica toxica, epidermólisis ampollosa predominante de la mucosa, enfermedad de IgA lineal, dermatitis herpetiforme, neoplasias escamosas de la superficie, carcinoma de células sebáceas, queratoconjuntivitis atópica, rosácea ocular, infecciones, tracoma, lesión quirúrgica, enfermedad injerto contra huésped, y pénfigo vulgar (12). Un examen cuidadoso del paciente y una adecuada historia clínica pueden ayudar a hacer el diagnóstico correcto; es necesario indagar, si el compromiso es unilateral o bilateral, si compromete otras mucosas o la piel, si el paciente padece dificultad para respirar o sibilancias, o si hay dificultad para deglutir (compromiso esofágico). La afectación de la piel y otras mucosas puede preceder a cualquier signo y síntoma ocular. Se debe recordar, como señalamos más arriba, que el compromiso ocular aislado se observa en una fracción significativa de pacientes (7,12).

COMPLICACIONES

La queratinización ocular y la deficiencia de células madre limbares, se origina como consecuencia de la asociación

de fibrosis subepitelial progresiva, con la alteración del estado de lubricación de la superficie ocular externa. Esta alteración de la lubricación es secundaria a la pérdida de células caliciformes y la obstrucción de los conductos de las glándulas lagrimales (6). La severa cicatrización de los fondos de sacos palpebrales, lleva al desarrollo de entropión cicatrizal caracterizado por la inversión del borde palpebral hacia el globo ocular, asociado a triquiasis. Esta agresión a la superficie conduce a la epidermidización epitelial, caracterizada por una pérdida de células caliciformes, conversión de células estratificadas columnares a escamosas estratificadas y queratinización de las células de la superficie (6,7). La epiteliopatía corneal, el defecto epitelial persistente, la ulceración del estroma corneal, y la neovascularización pueden desarrollarse con una rapidez asombrosa. La queratitis infecciosa secundaria es bastante común, y pueden observarse perforaciones de la córnea, y desarrollo de endoftalmitis. En un estadio final, la córnea está completamente cicatrizada, vascularizada, y queratinizada (5). En ojos aparentemente quiescentes pueden desarrollarse complicaciones, posteriormente a un trauma o cirugía. Un caso de queratitis ulcerativa periférica ha sido descrito luego de una cirugía de catarata por cornea clara (13). El glaucoma constituye otra complicación frecuente (26-43 %). La intensa cicatrización generada por la enfermedad puede afectar el flujo venoso episcleral, lo cual ocasiona hipertensión ocular y glaucoma. Los corticoides tópicos utilizados por periodos indefinidos pueden también generarlo (14). La queratoprótesis, empleada como tratamiento en estadios avanzados, también ocasionan glaucoma al generar alteraciones en la cámara anterior y en la malla trabecular (13).

TRATAMIENTO

El tratamiento oportuno y sistémico del penfigoide ocular cicatrizal es indispensable para prevenir tanto el daño anatómico y funcional de la superficie ocular, como el compromiso de la función visual. El tratamiento tópico alivia los síntomas pero no controla la actividad de la enfermedad ni previene la progresión de la misma (12). Entre ellos, el uso regular de lubricantes (lágrimas o gel sin conservantes), suero autólogo y antiinflamatorios como corticoides, ciclosporina o tacrolimus para el tratamiento del ojo seco asociado (12, 15, 16). Otra herramienta es el uso de lentes de contacto terapéuticas para el alivio de los síntomas o el tratamiento de defectos epiteliales extensos (12,14).

El consenso actual es iniciar tratamiento sistémico frente a un paciente de alto riesgo, es decir, aquellos con compromiso mucoso ocular, nasofaríngeo, esofágico, y laríngeo(8). No obstante, Sobolewska y col, consideran que el tratamiento debe indicarse en aquellos pacientes con diagnóstico de penfigoide ocular activo en estadio 2 de Foster, con evidencia de acortamiento de los fondos de saco. Se debe comenzar con drogas seguras, rotando a drogas más potentes con más efectos adversos, en función de la severidad de

la enfermedad (leve, moderada, severa) y de la respuesta al tratamiento (17). Como primera línea de tratamiento para las formas leves-moderadas de la enfermedad se solía utilizar dapsona, sulfapiridina o sulfasalazina. Las mismas son derivados de las sulfas, tienen actividad antimicrobiana y antiinflamatoria y están contraindicadas en pacientes alérgicos a las sulfas o aquellos con déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) por el riesgo de desarrollar anemia hemolítica. Actualmente se recurre a fármacos inmunosupresores como primera opción de tratamiento, en particular, a mofetil micofenolato (1-2 g/d), azatioprina (1-2,5 mg/kg/d) o metotrexate (10-25 mg/semana) (1,12,17).

El mofetil micofenolato ha demostrado mejor control de la enfermedad que la dapsona y menor incidencia de efectos adversos que el metotrexato y la azatioprina, y en consecuencia, menor porcentaje de discontinuación del tratamiento que esta última. En cuanto a las reacciones adversas del mofetil micofenolato, el aumento de las enzimas hepáticas, malestar gastrointestinal y linfopenia, son los más frecuentemente reportados (12,17,18).

El metotrexato es un análogo de ácido fólico de acción antiinflamatoria y citostático. Algunos autores lo proponen como primera línea de tratamiento para las formas moderadas de la enfermedad dado que es bien tolerado y logra controlar la inflamación. Este agente inmunosupresor logra un control total y o supresión de la inflamación de la inflamación conjuntival en 72.7-83 % de los pacientes (19,20).

La ciclofosfamida, es un agente alquilante que se utiliza como quimioterápico y para el tratamiento de múltiples enfermedades autoinmunes, incluyendo al penfigoide ocular refractario al tratamiento con las drogas de primera línea o para cuadros recalcitrantes (7,12,17). Se puede administrar en forma oral (1-2 mg/kg/día) o preferentemente en pulsos endovenosos en dosis de 1g/m² cada 3-4 semanas dependiendo de la respuesta clínica y de los controles de laboratorio. Dado que presenta efectos adversos graves como infecciones, neoplasias, cistitis hemorrágica y leucopenia severa, debe ser administrada por profesionales con experiencia y con controles hematológicos y de orina cada 2 semanas y usado por un tiempo máximo de 12 a 18 meses (12,17,21). Dependiendo de la serie de casos, bajo tratamiento con ciclofosfamida, se ha registrado un porcentaje de respuesta terapéutica de un 68 % a un 90.9 % de los casos (17,21,22). La tasa de interrupción de tratamiento por efectos adversos es alta. Saw y col, reportaron un 31 % de casos en los que se discontinuó el tratamiento, mientras que Thorne y col describieron un porcentaje similar (27 de 78 pacientes, 34 %) (22,23).

La Inmunoglobulina endovenosa se utiliza en casos refractarios al tratamiento convencional (meprednisona 60 mg/d por seis semanas en combinación con agentes inmunosupresores por 10-12 semanas) o en aquellos pacientes que desarrollan efectos adversos o tienen contraindicación de

recibirlo. Se utiliza en dosis de 2-3 g/kg/ciclo administrado en 4-5 horas durante 3 días consecutivos, luego cada 2-4 semanas dependiendo de la severidad del cuadro. La tasa de efectos adversos es menor al 1 % (17,24).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD20 (proteína presente en la superficie de los linfocitos B). Se ha utilizado como monoterapia o en combinación con otro inmunosupresor o con inmunoglobulina. RübSam y col han reportado el uso de un esquema de infusión endovenosa de 1 gramo al día 0 y 14, repitiendo el ciclo al menos a las 16 semanas de seguimiento (25). El esquema de Foster consiste en la administración de rituximab en forma endovenosa en dosis de 375 mg semanales por 8 semanas consecutivas, luego mensualmente por 4 meses (26). En casos de extrema gravedad, Foster y col han realizado tratamiento combinando el uso de inmunoglobulina endovenosa con rituximab (27).

Como tratamiento de las complicaciones, debe considerarse la cirugía reconstructiva, preferiblemente bajo cobertura con esteroides sistémicos, cuando esté controlada la fase activa. Pueden tratarse las pestañas aberrantes por depilación cada 4 a 6 semanas, o más permanentemente por electrolisis o trepanación del folículo de la pestaña y cauterización. La oclusión del punto lagrimal es de ayuda para el manejo de la intensa sequedad ocular, en caso de que no haya sucedido por la fibrosis conjuntival (12). En ocasiones, es posible tratar la queratinización conjuntival por autoin-

jerto de mucosa oral o autoinjerto de membrana amniótica, ayudando a la restauración de los fondos de saco (12,13,28). Se puede intentar una transferencia de células madres limáticas en el caso de fallo de la epitelización corneal. Dado que el déficit es generalmente bilateral, requiere material donante con HLA compatible e inmunosupresión sistémica y permanente. La queratoplastia penetrante presenta un riesgo elevado de fracaso debido a la morbilidad de la superficie. En las perforaciones se pueden realizar injertos laminares (14). la queratoprótesis puede ser la única opción en el estadio terminal de la inflamación (13).

Los inmunosupresores que se utilizan actualmente han demostrado ser seguros y eficaces para controlar la inflamación y prevenir la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en un 33 % de los pacientes el proceso inflamatorio y cicatrizal persiste, progresando en los diferentes estadios de la enfermedad lentamente (29). En conclusión, un diagnóstico temprano mediante una biopsia y un análisis inmunohistoquímico que pueda confirmar el diagnóstico, sumado al apoyo de un grupo interdisciplinario de clínicos, reumatólogos y dermatólogos, son fundamentales para un manejo óptimo de esta dolencia. Sin embargo, se debe recordar que un resultado negativo no excluye la enfermedad, y en caso de alta sospecha no se debería retrasar el tratamiento. El uso escalonado de agentes terapéuticos de acuerdo a la estadificación clínica, con el mejor perfil de biodisponibilidad y seguridad, son esenciales para mantener el control de la enfermedad en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Seminars in ophthalmology*. 2011;26(4-5):270-7. Epub 2011/10/01.
2. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, Dart JK. Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement: The Clinical Phenotype and Its Relationship to Direct Immunofluorescence Findings. *Ophthalmology*. 2018;125(4):496-504. Epub 2017/12/09.
3. Fremont F, Pelissier-Suarez C, Fournie P, Porterie M, Thevenin A, Astudillo L, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Cohort Study and Literature Review. *Cornea*. 2019;38(11):1406-11. Epub 2019/07/30.
4. Lever WF. Pemphigus. *Medicine*. 1953;32(1):1-123. Epub 1953/02/01.
5. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1986;84:527-663. Epub 1986/01/01.
6. Bose T. Role of immune cells in the ocular manifestations of pemphigoid diseases. *Therapeutic advances in ophthalmology*. 2019;11:2515841419868128. Epub 2019/08/27.
7. Wang K, Seitzman G, Gonzales JA. Ocular cicatricial pemphigoid. Current opinion in ophthalmology. 2018;29(6):543-51. Epub 2018/09/18.
8. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Archives of dermatology*. 2002;138(3):370-9. Epub 2002/03/21.
9. Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea*. 1992;11(5):446-51. Epub 1992/09/01.
10. Miserocchi E, Waheed NK, Baltatzis S, Foster CS. Chronic cicatrizing conjunctivitis in a patient with ocular cicatricial pemphigoid and fatal Wegener granulomatosis. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(6):923-4. Epub 2001/12/04.
11. O'Donnell JJ, Jr., Karakus S, Doroslovacki P, Akpek EK. Sarcoidosis Presenting with Cicatrizing Conjunctivitis. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2015;92(8):e173-5. Epub 2015/06/23.
12. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, Palioura S, Fodor E, Hamada S, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmology and therapy*. 2019;8(1):5-17. Epub 2019/01/30.
13. Srikumaran D, Akpek EK. Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Current opinion in ophthalmology*. 2012;23(6):523-7. Epub 2012/10/11.
14. Meyer-ter-Vehn T, Schmidt E, Zillikens D, Geerling G. [Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement. Part II: therapy]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2008;105(4):405-19. Epub 2008/04/09. Schleimhautpemphigoid mit okularer Beteiligung. Teil II: Therapie.
15. Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *American journal of ophthalmology*. 2013;155(5):804-13. Epub 2013/02/12.
16. Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *American journal of clinical dermatology*. 2005;6(2):93-103. Epub 2005/04/01.
17. Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *The ocular surface*. 2013;11(4):259-66. Epub 2013/10/12.
18. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, Stuebiger N, Zierhut M. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocular immunology and inflammation*. 2011;19(6):431-8. Epub 2011/11/24.
19. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(4):796-801. Epub 2004/03/31.
20. Shi Y, Xie C, He Y, Liu H, Zhu B, Zhu J. Efficacy and adverse reactions of methotrexate in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: A case series study. *Medicine*. 2018;97(38):e12338. Epub 2018/09/22.
21. Durrani K, Palapalodi GN, Foster CS. Pulse IV cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: efficacy and short-term safety. *Ophthalmology*. 2004;111(5):960-5. Epub 2004/05/04.
22. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2146-52 e1. Epub 2008/10/22.
23. Saw VP, Dart JK, Rauz S, Ramsay A, Bunce C, Xing W, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology*. 2008;115(2):253-61 e1. Epub 2007/07/28.
24. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1380-2. Epub 2004/07/06.
25. Rubsam A, Stefaniak R, Worm M, Pleyer U. Rituximab preserves vision in ocular mucous membrane pemphigoid. *Expert opinion on biological therapy*. 2015;15(7):927-33. Epub 2015/05/15.
26. You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Diaz MH, Foster CS. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2017;255(6):1221-8. Epub 2017/02/06.
27. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology*. 2010;117(5):861-9. Epub 2010/01/05.
28. Gopakumar V, Agarwal S, Srinivasan B, Krishnakumar S, Krishnan UM, Iyer G. Clinical Outcome of Autologous Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in Ocular Surface Reconstruction. *Cornea*. 2019;38(10):1273-9. Epub 2019/07/30.
29. Foster CS, Sainz De La Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2004;4(5):435-9. Epub 2004/09/07.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: .

Enfermedad autoinmune: Encefalitis límbica en pediatría

Recibido 13/09/2020

Aceptado 26/09/2020

Encefalitis límbica en pediatría: caso clínico y revisión de la literatura

Limbic encephalitis in pediatrics: case report and review of the literature

Pablo García Munitis¹, Paula Delgado², Ana Graziano¹, Natalia Arrospide¹,
Juan Ves Losada¹, Mariela Bugaltier¹, Walter Barbosa³.

¹Terapia Intermedia Pediátrica.²Servicio de Imágenes³Neurólogo infantil

Hospital El Cruce - Nestor Kirchner

Pablo García Munitis

pgarciam9@gmail.com

Paula Delgado

drapdelgado@hotmail.com

Ana Graziano

anitagraziano@hotmail.com

Natalia Arrospide

nataliaarrospide1@gmail.com

Juan Ves Losada

jveslosada@gmail.com

Mariela Bugaltier

marbugal@yahoo.com.ar

Walter Barbosa

barbosawalter@live.com.ar

Conflicto de intereses :

Los autores expresan no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Pablo García Munitis

Av. Calchaquí 5401. Florencio Varela.

Prov. de Buenos Aires. Argentina

Correo: pgarciam9@gmail.com

Resumen

La encefalitis hace referencia a un conjunto de trastornos inflamatorios del encéfalo de diversa etiología y con un diagnóstico diferencial complejo. Sus manifestaciones clínicas al inicio son heterogéneas. Presentamos una paciente con diagnóstico de encefalitis límbica que generó durante su atención múltiples interrogantes tanto para su abordaje diagnóstico como terapéutico.

Palabras claves: encefalitis límbica, pediatría.

Abstract

Encephalitis refers to a group of inflammatory disorders of the brain of various etiology and complex differential diagnosis. The clinical manifestations at onset are heterogeneous. We present a patient with limbic encephalitis whose care result in multiple questions for both diagnostic and therapeutic approach.

Keywords: limbic encephalitis, pediatric.

La encefalitis hace referencia a un conjunto de trastornos inflamatorios del encéfalo de diversa etiología y con un diagnóstico diferencial complejo. Sus manifestaciones clínicas al inicio pueden ser variadas, incluyendo alteraciones cognitivas, del comportamiento, disminución del nivel de conciencia, déficits focales, crisis epilépticas y demencia. Es una causa importante de secuelas neurológicas (1). Existen múltiples causas de encefalitis. Cerca del 60 % de los pacientes quedan sin diagnóstico definitivo (2).

Presentamos una paciente con diagnóstico de encefalitis límbica (EL); durante su atención surgieron múltiples interrogantes tanto para su abordaje diagnóstico como terapéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años, sexo femenino, sin antecedentes patológicos de importancia, que consulta en un hospital de la red por presentar convulsión tónico-clónica generalizada, afebril, que no cede con tratamiento anticonvulsivante inicial (benzodiazepinas y fenitoína); requiere dosis de ataque con fenobarbital con respuesta parcial, por lo que se decide derivación a centro de mayor complejidad. Según relato materno la niña comienza un mes previo al ingreso con ansiedad, ataques de pánico, cambios conductuales y pérdida de la memoria de corto plazo; se realizó punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) [cito-físico-químico normal, cultivo para bacterias, micobacterias y PCR para herpes simple (VHS) y enterovirus ne-



gativos], estudios sanguíneos metabólicos normales, reactivantes de fase aguda elevados, serologías virales negativas, laboratorio reumatológico negativo (ANA, anti-SSB/Ro, anti-SSB/La, anti-RNP, anti-Sm, anti-Scl-70, ANCA C, ANCA P, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas, beta 2 glicoproteína I) y tóxicos en orina negativos. El electroencefalograma (EEG) evidenció descargas temporo-occipitales; se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral con imágenes sugestivas de encefalitis límbica (figura 1). Teniendo en cuenta la presentación clínica, el EEG y las imágenes en la RMN, se investigaron anticuerpos (Ac) antineuronales en sangre y LCR con resultados negativos (LGI, AMPAR, CASPR, BABA, NMDA). Recibió tratamiento con aciclovir y ceftriaxona (hasta obtener resultados negativos de los cultivos) y se indicó como tratamiento de primera línea para encefalitis límbica autoinmune pulsos de metilprednisolona y gammaglobulina endovenosa (γ G) con evolución clínica favorable. Se completan estudios para búsqueda de neoplasia oculta con resultados negativos (ecografía abdominal y ginecológica, TAC de tórax, abdomen y pelvis, marcadores tumorales). Fondo de ojo normal. A su egreso persiste con pérdida de la memoria a corto plazo.

La paciente reingresa a los 3 meses por episodios de sensación de falta de aire, alucinaciones y convulsión, se realiza nueva RMN de cerebro con mayor compromiso (figura 2), con LCR normal; se indican nuevamente pulsos de metilprednisolona y γ G, presentando profundización de síntomas psiquiátricos, alteraciones del comportamiento, desorientación, episodios de agresividad y trastornos del sueño; inicia tratamiento con plasmaféresis, con evolución clínica favorable y recuperación de la memoria reciente. Egresó con corticosteroides vía oral, azatioprina y medicación anticonvulsivante.

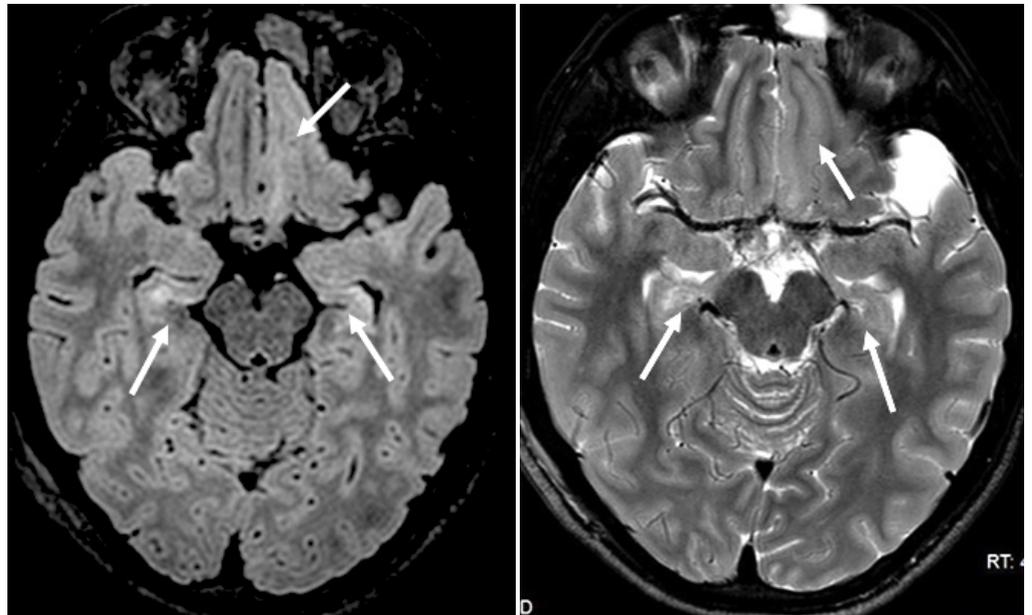


Figura 1

Flair. Hiperintensidad sustancia gris cortical de giro recto anterior izquierdo y ambas regiones parahipocámpales

T2

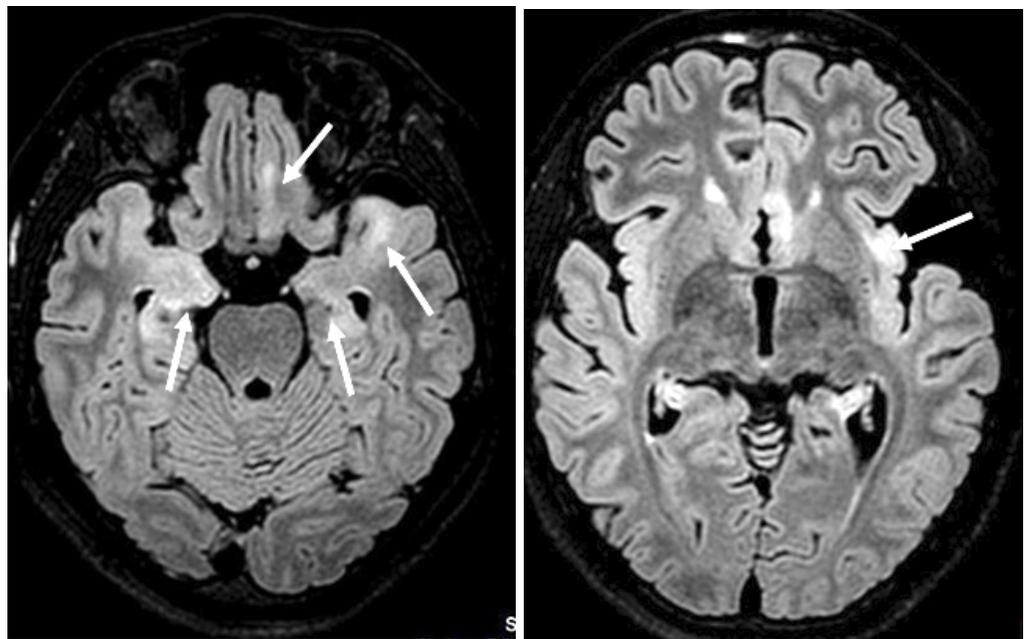


Figura 2

Flair. Hiperintensidad de señal cortical en giro recto anterior izquierdo, lóbulo temporal lateral e insular homolateral y ambas regiones parahipocámpales

1 ¿Cumple nuestra paciente con los criterios diagnósticos para encefalitis límbica?

Nuestra paciente cumple con los criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune (EA) y EL (Tablas 1 y 2). Las EA pueden ser causadas por anticuerpos o inmunidad celular contra antígenos presentes en el parénquima cerebral. Su prevalencia es incierta, existiendo un aumento importante en el reporte de casos debido al avance en la pesquisa de

TABLA 1. Criterios diagnósticos para encefalitis autoinmune (posible)

Debe cumplir los 3 criterios

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución:
 - Déficit de memoria de trabajo, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos.
2. Al menos uno de los siguientes:
 - Nuevos hallazgos focales del SNC
 - Crisis epilépticas no explicadas por epilepsia antigua
 - Pleocitosis de LCR (más de 4 cel/uL)
 - RMN con hiperintensidad en T2 o *flair* restringido al lóbulo temporal medial, compromiso multifocal de sustancia gris, blanca o ambas compatibles con desmielinización o inflamación.
3. Exclusión de otras causas.

TABLA 2. Criterios diagnósticos para encefalitis límbica definitiva

Debe cumplir los 4 criterios (pueden ser 3 más la presencia de anticuerpos anti neuronales)

1. Perfil subagudo < 3 meses de evolución: déficit de memoria de trabajo y corto plazo, síntomas psiquiátricos, crisis epilépticas.
2. RMN con hiperintensidad en T2 o *flair* restringido al lóbulo temporal medial bilateral
3. Al menos uno de los siguientes:
 - Pleocitosis en LCR
 - EEG con actividad lenta o epiléptica en los lóbulos temporales
4. Exclusión de otras causas.

anticuerpos (2). Las características clínicas varían según cuál sea el tipo de anticuerpo anti neuronal involucrado, tendiendo a presentarse de forma subaguda. También pueden presentar un pródromo con cefalea y fiebre pero de menor cuantía respecto a las encefalitis infecciosas (3). Habitualmente se presentan con alteraciones conductuales (ansiedad, cambios del estado de ánimo y síntomas psicóticos como alucinaciones o ideas delirantes), cognitivas (amnesia anterógrada, inatención y disfunción ejecutiva) y/o crisis epilépticas (focales secundariamente generalizadas). Cuando hay síntomas y signos de afectación del sistema límbico como hipocampos (amnesia y crisis convulsivas), complejo amigdalino y corteza orbitofrontal (síntomas conductuales) sindromáticamente corresponden a una EL (2).

2 ¿Cuáles pueden ser sus causas y que otras enfermedades podrían tener esta forma de presentación?

Las causas de encefalitis se pueden dividir en infecciosas, post infecciosas, autoinmunes, tumorales, tóxicas, metabólicas, nutricionales, psiquiátricos, desordenes epilépticos y paraneoplásicos (2,4,5).

- Infecciosas: predomina la producida por VHS 1, con una presentación más aguda, más fiebre y mayor pleocitosis en el LCR. El virus herpes 6 se produce más frecuentemente en inmunosuprimidos. Existen también encefalitis por enterovirus, sífilis, tuberculosis, borreliosis y VIH.
- Posinfecciosas, posmioplasma, pos-HIV y posestreptococcicas.
- Desordenes autoinmunes primarios del sistema nervioso central (SNC): encefalitis autoinmune, encefalomielitis aguda diseminada, vasculitis de SNC. La vasculitis primaria del SNC se destaca por presentar cuadro subagudo de cefalea y encefalopatía progresiva con neuroimage-

nes inespecíficas que requieren muchas veces llegar a la biopsia para su diagnóstico.

- Desordenes autoinmunes sistémicos (lupus eritematoso sistémico)
- Tumores: primarios de SNC (glioma, linfoma, astrocitoma) y tumores metastásicos. El linfoma primario del sistema nervioso central y la gliomatosis del lóbulo temporal pueden tener una clínica similar con diferencias a nivel de las neuroimágenes.
- Tóxicos: síndrome neuroléptico maligno, ingesta de drogas
- Enfermedades metabólicas: enfermedades mitocondriales, leucodistrofias, mucopolisacaridosis.
- Causas nutricionales: déficit de vitamina B12.
- Desordenes psiquiátricos (demencia, esquizofrenia etc.). Ante una evolución atípica y estudios complementarios normales considerar causa psiquiátrica como primer brote de esquizofrenia.
- Desordenes epilépticos
- Causas paraneoplásicas: La comorbilidad mayormente descrita ha sido teratomas ováricos en más de 1/3 de mujeres adultas con diagnóstico de encefalitis autoinmune. También la EA se ha asociado con la presencia de otras neoplasias: tumores pulmonares, timomas, linfomas. Dichas asociaciones nos obligan a descartar que la EA sea un proceso paraneoplásico. Dependiendo del sexo y edad se considerará la realización de estudios complementarios.

3 ¿La ausencia de Ac antineuronales descarta el diagnóstico de EA?

El diagnóstico de EA se confirma con la demostración de autoanticuerpos en plasma y LCR. La detección de autoanticuerpos además de establecer el diagnóstico definitivo, establece el subtipo inmunológico de encefalitis y con esto la posibilidad de detectar comorbilidades, asociaciones tumorales y pronóstico (1,3) (tabla 3). Los Ac detectados son de tipo Ig G. La detección de Ac LCR es importante debido a que (3):

- La mayoría de los pacientes con EA tiene Ac en LCR; hasta un 14 % de pacientes con EA por anticuerpos anti N-metil D-aspartato (NMDA) tiene anticuerpos en LCR y no en plasma.
- El tipo de Ac en LCR y plasma puede ser diferente y en este caso los Ac del LCR determinan el cuadro clínico.
- La concentración de Ac en LCR se correlaciona mejor con el curso clínico que la concentración de anticuerpos en plasma.
- En plasma las pruebas pueden dar falsos positivos o negativos, lo cual rara vez ocurre en LCR.

En pediatría las EA más frecuentes son las anti-NMDA y anti-GABAA (ácido gama amino butírico tipo A). Hasta un 7 % de pacientes con EA NMDA tiene títulos positivos en LCR con títulos negativos en plasma (3).

Los anticuerpos que causan encefalitis límbica son aquellos contra el receptor LGI 1 (subunidad del receptor VGKC), el receptor GABAB, y el receptor AMPA (ácido gama amino 3-hidroxi-5metil4-isoxazolepropionico) (6).

Los anticuerpos anti LGI1, son frecuentemente positivos solo en plasma (2,3).

La encefalitis límbica puede ser diagnosticada con clínica y RNM de cerebro. No es necesario tener en cuenta el estado de anticuerpos porque puede ocurrir sin autoanticuerpos detectables (3). Existen criterios diagnósticos de EL que no incluyen el dosaje de Ac. (6). Entre un 25 y 50 % de EA pueden presentarse con anticuerpos negativos (7,8).

4. ¿Qué importancia tienen las imágenes para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes?

La RMN de encéfalo con gadolinio, se considera el método de imagen con mayor sensibilidad y los hallazgos están presentes en más de la mitad de los casos. Al comienzo de la enfermedad muchos casos no tienen hallazgos en las imágenes (9). La RMN juega un papel clave en el manejo de los pacientes con sospecha de EL; además de su valor para descartar otras causas, se utiliza como parte de los criterios de diagnóstico (10).

La localización más frecuente es el lóbulo temporal mesial y el sistema límbico con engrosamiento cortical y aumento de intensidad de señal en Flair y T2. (Figuras 1 y 2). El compromiso bilateral es más común (60 %), pero asimétrico. Es infrecuente el compromiso insular y del lóbulo temporal lateral, aunque si es frecuente observar los ganglios de la base involucrados a diferencia de la encefalitis herpética. La verdadera restricción, coeficiente de difusión aparente (ADC) bajo y la hemorragia deben hacer sospechar otros diagnósticos diferenciales. El realce con gadolinio es variable (9).

El seguimiento con RMN debe realizarse en todo paciente con EL. En las paraneoplásicas los desórdenes neurológicos pueden preceder meses o años al origen tumoral y en las no paraneoplásicas pueden resolverse los hallazgos por imágenes o evolucionar a la atrofia y esclerosis temporal mesial (10); en todo paciente con sospecha de ELA puede ocurrir una transformación a neoplasia maligna de alto grado (6). El cribado de malignidad debe ser realizado en todos los pacientes con diagnóstico de EL, con FDG-PET o tomografía de columna, tórax, abdomen (11).

5 ¿Cuál es el tratamiento sugerido para estos pacientes?

La variabilidad en las formas de presentación, severidad y progresión de la enfermedad entre los subtipos de EA, sumado a la falta de recomendaciones terapéuticas claras y uniformes hacen que el manejo resulte complicado. Actualmente no existen ensayos clínicos respecto al tratamiento inmunomodulador para las EA en niños. La evidencia proviene en su mayoría de estudios retrospectivos observacionales, series de casos o reportes de casos. Los datos más robustos provienen de recomendaciones de EA con Ac anti-R-NMDA (el primero reportado y el más frecuente en niños), considerado por los expertos en ser aplicable para las otras formas de EA. Las terapias de primera línea incluyen los esteroides (CT), la gammaglobulina (γ G) y la plasmaféresis (PF). Si los pacientes responden rápidamente

a estos tratamientos, el uso de agentes de segunda línea no sería necesaria, caso contrario deberían ser utilizados; dentro de los agentes de segunda línea se incluyen al rituximab (RT), la Ciclofosfamida (CF), el micofenolato mofetil (MFM) o la azatioprina (Az) (8).

TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA

¿Cuándo iniciar con el tratamiento?

Según los expertos el tratamiento debe iniciarse ni bien se cuente con el diagnóstico de sospecha de EA, debido a que los Ac pueden demorarse y algunos pacientes reúnen los criterios de EA sin Ac detectables; la respuesta a los agentes de primera línea es similar entre niños con EA y Ac positivos o negativos (8,12).

Esteroides

Los corticoides han sido el soporte de primera línea en pacientes con exacerbaciones de una variedad de enfermedades autoinmunes. Son útiles para el compromiso del SNC debido a su buena penetrancia en el cerebro. Su uso en EA está basado la mayoría de las veces en reportes retrospectivos de pacientes adultos o extrapolaciones de otras enfermedades autoinmunes, sin embargo parecen incrementar la probabilidad de mejores resultados en pacientes con EA.

Si bien los regímenes pueden variar, Stingl y cols. de la Universidad de Duke (USA) sugieren iniciar con metilprednisolona intravenosa (IV) a 30 mg/kg/día (dosis máxima 1 gr) por 3 a 5 días; esta dosis podría repetirse dependiendo de la respuesta y los resultados de la evaluación inicial. Al no haber guías claras acerca de la frecuencia para administrar dosis repetidas, los autores consideran para el entorno ambulatorio, una infusión cada 4 semanas por 3 meses, o dosis semanales o bisemanales en enfermedades más severas que requieran cuidados críticos, evitando los esteroides orales prolongados debido a la aparición de efectos adversos con mayor frecuencia en comparación con dosis intermitentes IV (cambios en carácter/conducta, trastornos del sueño, hipertensión, hiperglucemia y aumento de peso). Una buena respuesta a los esteroides sin tolerancia al descenso de la dosis o aumento de sus intervalos, indicaría un estado inflamatorio prolongado que justificaría un agente adicional, recomendando una terapia aditiva combinada con esteroides hasta que la enfermedad esté controlada y pueda iniciarse el descenso o el espaciamiento de los intervalos. Algunos pacientes parecen responder a una dosis inicial de esteroides IV, pero rápidamente recaen, haciendo difícil de verificar que fueron realmente respondedores. Tanto en pacientes con Ac positivos o negativos, donde la escalada de la inmunoterapia es cuestionada, es razonable indicar dosis acumulativas de esteroides semanales por 4 semanas para evaluar si tienen mejoría clínica. Un abordaje similar fue usado en la epilepsia autoinmune para ayudar a establecer la reversibilidad con inmunoterapia, previo a

escalar la terapéutica. En casos raros con falta de respuesta a la metilprednisolona puede usarse dexametasona (8).

Gamaglobulina

La gamaglobulina (γ G) es utilizada comúnmente junto a los esteroides IV para el tratamiento agudo de la EA. Existen ensayos clínicos que demuestran la eficacia de la γ G en enfermedades neurológicas inflamatorias no encefalíticas, sin embargo el uso en EA está basado en reporte de casos y series retrospectivas. Kinsella y cols. realizaron una auditoría y revisión retrospectiva de la base de datos del Servicio Nacional de Salud (NHS por su abreviatura en inglés) sobre el uso de γ Gen pacientes de 18 años o mayores ($n=625$) con EA y/o encefalitis límbica confirmada o con sospecha, entre septiembre de 2010 y enero de 2017; si bien hubo evidencia de una mejoría clínica en muchos pacientes tratados, la calidad de los datos de resultado fue generalmente inadecuada (13).

Diferentes autores recomiendan esquemas similares; una dosis de inducción de 2 gr/kg en dos días, seguida de infusiones de mantenimiento mensual de 1 gr/kg y al igual que con los esteroides, en caso de no poder descender la dosis de γ G \pm esteroides a los 6 meses del inicio, o de recaídas en el período, sugieren agregar en ese caso otro agente modificador de la enfermedad (8,12).

Plasmaféresis

La plasmaféresis (PF) puede resultar una terapia efectiva junto a CT y/o γ G. Estudios retrospectivos muestran que la PF junto a los CT proporcionan una mejoría significativa en los *scores* de Rankin comparado con CT solos. La PF se asocia a mayor cantidad de complicaciones que incluyen infecciones, hipotensión y alteraciones hidroelectrolíticas; requiriendo la colocación de un catéter central y al menos 5 sesiones para la remoción suficiente de Ac. Los protocolos pueden diferir entre instituciones (diariamente o 2 a 3 veces por semana). A su vez es necesario tener en cuenta que no debe usarse inmediatamente después de la γ G y el rituximab ya que remueve también estos agentes. Estudios demuestran que puede remover el rituximab si la aplicación ocurre hasta 3 días previos a la PF. Stingl y cols. utilizan la PF al menos 5 días después de la infusión de rituximab e infunden γ G una vez que la PF se completa. Debido a que no hay ensayos clínicos en niños y a las potenciales complicaciones, se prefiere reservar la PF para cuando la terapia con CT y γ G no sea efectiva (8,12).

TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA

¿Cuándo escalar en el tratamiento?

El momento preciso para escalar en la terapéutica no está establecido; para pacientes que requieren internación, se sugiere iniciar con agentes de segunda línea a los 10-14 días

de iniciado el tratamiento de primera línea sin respuesta. En el caso de los pacientes ambulatorios resulta aún menos claro, dependiendo de la evaluación clínica, severidad y subtipo de EA; un período de 1 a 2 meses para evaluar respuesta del tratamiento inicial parece apropiado (8).

Rituximab

El rituximab (Rt) se puede utilizar solo o en combinación con la ciclofosfamida (Cf) en pacientes que requieran terapia de segunda línea (8).

En una encuesta realizada por Bartolini y colaboradores con el objetivo de identificar diferencias en las estrategias de tratamiento de primera y segunda línea para la encefalitis antirreceptor de NMDA, desarrollar futuros consensos y ensayos clínicos para el tratamiento de la EA (encuesta electrónica mundial anónima a través de la sección Practice Current de Neurology® Clinical Practice el que incluyó a 399 reumatólogos pediatras y neurólogos pediatras y de adultos), el 60 % de los encuestados refirieron utilizar Rt sólo como droga de segunda línea (14), con eficacia demostrada en adultos y niños. Si bien se sugiere que el Rt disminuye el riesgo de recaídas, se necesitan ensayos clínicos para determinar el tratamiento óptimo de las EA NMDAR (15).

Los protocolos utilizados consisten en la administración de 375 mg/m²/semana por 4 semanas o 750 mg/m²/quincenal por 2 semanas; recomendando continuar con tratamiento de primera línea esperando el efecto del Rt que puede tardar de semanas a meses (8).

Woo-Jin y colaboradores en una cohorte institucional, reclutaron 80 pacientes con ELA tratados con Rt como inmunoterapia de segunda línea (81 controles sin Rt) del registro coreano de EA evaluando tipo de anticuerpos, características clínicas y de laboratorio y terapia de primera línea; definiendo mejoría a través de la escala de Rankin modificada. Encontraron que el Rt es una terapia segura y efectiva como tratamiento de segunda línea para ELA independientemente del estatus de los Ac y que una terapia adicional mensual con Rt potenciaría su eficacia. (evidencia clase IV) (16).

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida (Cf) fue reportada como parte del tratamiento de las encefalitis NMDAR y más recientemente para la EA en general (12). No existen ensayos clínicos en niños que avalen el uso de Cf en EA o definan la dosis óptima (8). Posee una buena biodisponibilidad en el SNC induciendo una inmunomodulación e inmunosupresión efectiva. Es utilizada con menor frecuencia que el Rt en la EA pediátrica debido a sus efectos colaterales. Stingl y colaboradores reservan la Cf para la enfermedad refractaria; la terapia puede durar desde 2 dosis junto a Rt o una terapia más prolongada (entre 3 a 24 meses dependiendo de la severidad y la respuesta al tratamiento) (8). Sus numerosos efectos adversos

incluyen infertilidad, infecciones, malignidad lo que explica la preferencia de otras terapias inmunosupresoras.

Micofenolato mofetil y azatioprina

Aunque el Rt y la Cf son los agentes de segunda línea más utilizados, agentes orales como el micofenolato mofetil (MFM) y la azatioprina (Az) pueden ser prescritos (8,12,14); siendo elegidos en pacientes con buena respuesta a las terapias de primera línea en los cuales resulta difícil descender los CT y/o γ G, o presentan recaídas; son beneficiosos en enfermedades con Ac negativos donde el rol de los anticuerpos versus la inmunidad celular esta menos claro. En pacientes que no toleran el MFM la Az ha servido para permitir

el descenso de CT y/o γ G. Además usan estos agentes en pacientes que responden bien al Rt, pero tienen una repoblación temprana de células b, como estrategia para proveer cobertura adicional (8,12).

Otros medicamentos descriptos que pueden ser utilizados en casos refractarios a terapias de segunda línea son el tocilizumab (inhibidor de IL 6) y bortezomib (inhibidor selectivo de la actividad del proteosoma) (8).

Además de la Inmunoterapia, el tratamiento sintomático con drogas antiepilépticas y medicaciones psiquiátricas son en general necesarias para el manejo de la sintomatología y maximizar la funcionalidad de los pacientes (8).

BIBLIOGRAFÍA

- Guas M, Ariño A, Dalmau J. Encefalitis autoinmune. *Rev. Neurol* 2018;66 (2):51-6.
- Collao-Parra JP, Moreno-Urra , Delgado-Derío C. Encefalitis autoinmune: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Revmed Chile* 2018;3:351-361.
- Francesc G, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien GC. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology* 2016,15(4):391-404.
- García-Beristain JC, Barragan E, Choperena-Rodríguez r, Reyes-Cruz G. Autoimmune encephalitis in pediatrics. *ActaPediatri Mex.* 2017 jul; 38(4): 274-279
- Tania Cellucci, MD, MScCH, Heather Van Mater, MD, MSc, Francisc-Graus, MD, PhD, EyalMuscal, MD, MS, William Gallentine, DO, Marisa S. Klein-Gitelman, MD, MPH, Susanne M. Benseler, MD, PhD, Jennifer Frankovich, MD, MS, Mark P. Gorman, MD, Keith Van Haren, MD, Josep-Dalmau, MD, PhD, and Russell C. Dale, MBChB, MSc, PhD. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *NeuroImmunolNeuroinflamm* 2020;7:e663. doi:10.1212/NXI.0000000000000663
- Budhram A., Leung A., Nicolle MW., Phil D., Burneo JG. Diagnosis autoimmune limbic encephalitis. *CMAJ* 2019 May 13;191:E529-34. doi: 10.1503/cmaj.181548
- Lee SK, Lee ST. The Laboratory Diagnosis of AutoimmuneEncephalitis. *J Epilepsy Res.* 2016 Dec 31;6(2):45-50. doi: 10.14581/jer.16010. PMID: 28101474; PMCID: PMC5206099.
- Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An Update on the Treatment of Pediatric Autoimmune Encephalitis. *CurrTreatm Opt Rheumatol.* 2018;4(1):14-28. doi:10.1007/s40674-018-0089-z
- Oyanguren B, Sánchez V, González FJ et-al. Limbic encephalitis: a clinical-radiological comparison between herpetic and autoimmune etiologies. *Eur. J. Neurol.* 2013;20 (12): 1566-70.
- da Rocha XAJ, X R.H. Nunes, A.C., M. Maia Jr., do Amaral L.L.F., Recognizing Autoimmune-Mediated Encephalitis in the Differential Diagnosis of Limbic Disorders. September 17, 2015 as 10.3174/ajnr.A4408
- Autoimmune limbicencephalitis.Vedeler CA, Storstein A. Autoimmune-limbicencephalitis. *Acta NeurolScand* 2009: 120 (Suppl. 189): 63-67. 2009 John Wiley&Sons A/S
- Z. Suleiman J, Dale RC. The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(5):431-440. doi:10.1111/dmcn.12647
- Kinsella JA, Irani SR, Hollingsworth R, et al. Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalitis: audit of the NHS experience. *JRSM Open.* 2018;9(9):2054270418793021. Published 2018 Sep 3. doi:10.1177/2054270418793021
- Bartolini, L., Muscal, E. Differences in treatment of anti-NMDA receptor encephalitis: results of a worldwide survey. *J Neurol* 264, 647-653 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8407-1>
- Zekeridou, A., Karantoni, E., Viacoz, A. et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 262, 1859-1866 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7781-9>
- P Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort. *Neurology.* 2016;86(18):1683-1691. doi:10.1212/WNL.0000000000002635

Naturaleza: Informe de caso clínico.

Área: Autoinmunidad monogénica.

Enfermedad autoinmune: Espondiloencondrodisplasia.

Recibido 13/10/2020

Aceptado 16/11/2020

Espondiloencondrodisplasia, una causa de autoinmunidad monogénica. Reporte de caso clínico

Spondyloenchondrodysplasia, as a cause of monogenic autoimmunity. Case Report

Ana L. Tolín, Jesica Triguy, Sonia M. Peña, Celeste Ballester.

Servicio de Inmunología.
Hospital Pediátrico Dr Humberto Notti.
Guaymallén, Mendoza, Argentina.

Resumen

La espondiloencondrodisplasia es una rara displasia esquelética de la que se han reportado menos de 100 pacientes, caracterizada por lesiones radiolúcidas metafisarias y platispondilia, con grados variables de desregulación inmune y alteraciones neurológicas. Es causada por defectos bialélicos en el gen ACP5 que codifica para la proteína fosfatasa ácida resistente a tartrato. La pérdida de función de esta proteína se asocia a sobreproducción de IFN- α lo cual se relaciona con la predisposición a autoinmunidad. Espondiloencondrodisplasia debe considerarse en el diagnóstico diferencial de desórdenes monogénicos que asocien inmunodeficiencia con desregulación inmune y/o enfermedades autoinmunes de comienzo temprano o con características atípicas, sobre todo en presencia de baja talla. Presentamos el primer caso en nuestro país, de una niña con diagnóstico de espondiloencondrodisplasia, con el propósito de brindar elementos de sospecha que contribuyan a la detección precoz de esta patología en particular y de las enfermedades desregulatorias del sistema inmune como grupo.

Palabras claves: ACP5, espondiloencondrodisplasia, SPENCD, enfermedad autoinflamatoria, interferonopatías de tipo I, desregulación inmune, inmunodeficiencia primaria, citopenias autoinmunes, lupus monogénico, baja talla.

Abstract

Spondyloenchondrodysplasia (SPENCD) is a rare skeletal dysplasia, less than 100 patients have been reported. It is characterized by metaphyseal radiolucent lesions and platyspondyly, associating variable degrees of immune dysregulation and neurological involvement. SPENCD is caused by biallelic mutations in the ACP5 gene encoding tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP). Loss of TRAP function results in increased IFN- α production and overexpression of interferon-stimulated genes (IFN signature), predisposing to autoimmunity. SPENCD should be considered as a differential diagnosis of other monogenic disorders that feature: immunodeficiency, immune dysregulation and/or early-onset autoimmune diseases. These patients usually display unusual severity, lack of response to treatment, family history, consanguinity and (specially) short stature. Here, we present the first SPENCD patient in our country, and provide tools for the early detection of this disease in particular, and of other immune dysregulatory diseases.

Keywords: ACP5., spondyloenchondrodysplasia, SPENCD, autoinflamatoria, type I interferonopathies, immune dysregulation, primary immunodeficiency disease, autoimmune cytopenia, monogenic lupus, short stature.

Ana L. Tolín
analaura_t@yahoo.com
Jesica Triguy
jesicatruguay@hotmail.com
Sonia M. Peña
sonimariana@hotmail.com
Celeste Ballester
celeste.ballester@gmail.com

Conflicto de intereses :
Los autores manifiestan que no
existen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Ana Laura Tolín
Bandera de los Andes 2603
5519 Guaymallén, Mendoza, Argentina
Correo: analaura_t@yahoo.com



INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad es el resultado de un sistema inmune disfuncional. El advenimiento de las técnicas de secuenciación génica masiva ha posibilitado la descripción de un número creciente de defectos monogénicos, cuya manifestación clínica principal es la autoinmunidad (1). Esto son conocidos como trastornos primarios de la regulación inmunológica o síndromes desregulatorios. Las proteínas codificadas por estos genes participan en vías de control de la respuesta inmune y juegan un papel clave en los mecanismos de generación de tolerancia central o periférica, señalización intracelular y homeostasis del sistema inmune (2,3,4).

El estudio de estos raros trastornos mendelianos ha permitido ganar conocimiento en las vías fisiopatológicamente implicadas en las enfermedades autoinmunes clásicas o poligénicas, así como también en el diseño de nuevas estrategias de tratamiento dirigido (5). Por otro lado, reconocer los distintos patrones de herencia permite el asesoramiento genético familiar.

La espondiloencondrodisplasia (SPENCD) es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva, incluida en el grupo de las interferonopatías de tipo I, causada por defectos en el gen ACP5 que ocasionan una pérdida de la actividad enzimática de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) (6,7). TRAP regula la producción de interferones de tipo I en células dendríticas plasmocitoides y su deficiencia se asocia a sobreproducción de IFN- α con mayor expresión de los genes estimulados por IFN (firma plasmática de interferón) (8) lo cual predispone al desarrollo de enfermedades autoinmunes (9) y explica la superposición clínica con otras formas monogénicas de interferonopatías (10,11).

A continuación, exponemos el caso de una paciente de 10 años, con múltiples patologías autoinmunes, infecciones recurrentes y linfoproliferación crónica, combinación clínica que motivó la sospecha de una enfermedad monogénica con desregulación inmune dentro del espectro de los errores innatos de la inmunidad, y llevó a la confirmación molecular de SPENCD. Nuestro objetivo es brindar elementos de sospecha diagnóstica que contribuyan a la detección precoz de esta patología en particular y a las enfermedades desregulatorias del sistema inmune como grupo.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 10 años de edad, primera hija de una pareja sana que no refiere consanguinidad, sin an-

tecedentes familiares de relevancia, derivada al Servicio de Inmunología por autoinmunidad múltiple y deficiencia de IgA, a los 7 años.

Como antecedentes patológicos, presentó diagnóstico de tiroiditis autoinmune a los 3 años y a los 6 años fue internada por síndrome de Evans. En esa oportunidad, presentó elevación transitoria de las transaminasas y leucopenia, sin evidencia de autoinmunidad sistémica (Tabla 1). Por refractariedad al tratamiento con gammaglobulina y corticoides, inició terapia con micofenolato mofetil, logrando remisión.

Tabla 1. Laboratorio al momento del diagnóstico y durante recaídas de la enfermedad

	(Valor de ref)	Citopenias autoinmunes (debut)	Citopenias autoinmunes (recaída)	Sme antifosfolipídico
		Nov 2016	Mayo 2017	Enero 2018
Edad		6 años	6 años	7 años
Hb	(10,5 – 14 g/dl)	9,2	11,5	12
leucocitos	(4000 – 10000 cel/ml)	3750	6500 1/73/23/3	1800
Neutrófilos	(>1500 cel/ml)	1125	4810	720
Linfocitos	(2000 – 2700)	750	1495	900
plaquetas	(150000 – 450000)	14000	10000	208000
TGO/TGP	(<45/<50)	124/174	70/35	1214/843
TTPK	<32"		43"	60"
Test de Coombs		positivo	positivo	NR
AutoAc				
ANA		1/160	1/80	negativo
Ac aADN		negativo	negativo	negativo
Ac a ENAs		negativo	negativo	negativo
Ac anti B2GPI (M/G)		8,8/4,2	negativo	
Ac a CL(M/G)		0,5/0,6	negativo	
Inhibidor lúpico		negativo	positivo	positivo
IgA	124 +- 90 mg/dl	0,02	0,08	0,3
IgG	923 +- 256 mg/dl	843	766	1020
IgM	65 +- 50 mg/dl	98	60	27,8
C3/C4		104/38	88/27,7	73/27,6
Linfocitos T dobles negativos DNT TCR α/β		0.79%		

A los 7 años, ingresó a UTI por shock séptico secundario a neumonía, desarrollando un ACV isquémico- hemorrágico frontal derecho (figura 1. A) y trombosis venosa profunda de las venas iliaca externa y femoral común derechas. El laboratorio reveló leucopenia progresiva, hepatitis y prolongación del TTPK con presencia persistente de inhibidor lúpico, (tabla 1) cumpliendo con criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de síndrome antifosfolipídico. Recibió tratamiento con gammaglobulina EV y al momento del egreso, hidroxycloquina y AAS.

En la evolución, agregó un episodio de sepsis secundario a neumonía sin rescate microbiológico, con evolución favorable en respuesta al tratamiento antibiótico y registros febriles intermitentes, de corta duración, sin clara relación con episodios infecciosos, autolimitados sin tratamiento específico.

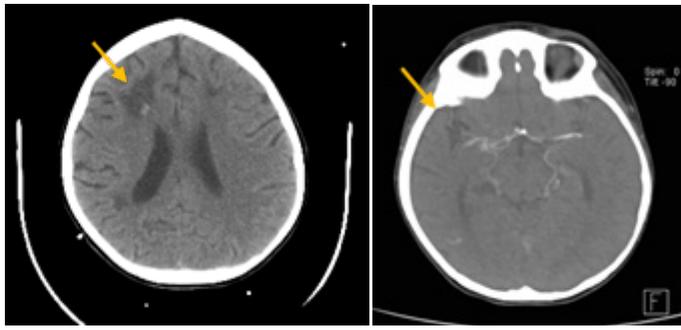


Figura 1. A: angioTAC SNC. Enero 2018. Lesión hiperdensa a nivel del sector lenticular derecho, compatible con hemorragia intra parenquimatosa de carácter sub agudo, asociado a un área hipodensa secuela compatible con área isquémica crónica. Examen angiografico normal



Figura 1. C: TC cerebro. Setiembre 2020. TAC cerebro. Microcalcificaciones en ganglios de la base.

Se corroboró ausencia de IgA, IgM en descenso, con IgG e IgE cuantitativamente normales, respuesta a antígenos proteicos conservada, con alteración de la respuesta a antígenos polisacáridos naturales (isohemaglutininas bajas). Linfopenia B progresiva, disminución de LB memoria pos switch, con plasmablastos ausentes y aumento sustancial de LB transicionales y CD21 low.

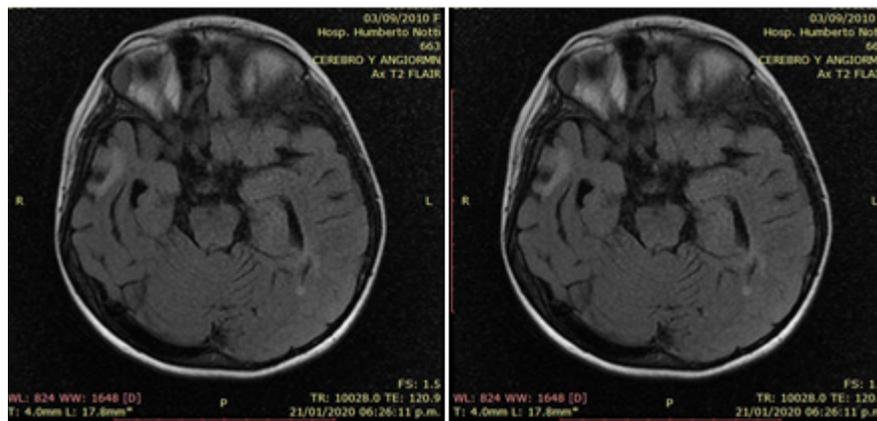


Figura 1. B: angioRMN SNC. Enero 2020. RMN T2 FLAIR. Lesiones secuelas, cortico subcorticales y gliosis en región fronto parietal, temporal y lenticular, del hemisferio derecho. Sin lesiones activas en las secuencias con gadolinio. Abajo: Importante disminución de calibre en la arteria cerebral media y sus ramas corticales.



Al examen físico se constató ausencia de dismorfias faciales, alopecia difusa, cabello fino y ralo, livedo reticularis, esplenomegalia moderada, hemiparesia braquio-crujal izquierda y leve retraso cognitivo. La evaluación antropométrica se encontró dentro de los parámetros normales (peso en Pc 50 *z-score*: +0,27 DE, talla en Pc 10 *z-score*: -0,8 DE).

La valoración inmunológica mostró compromiso de la inmunidad humoral y celular [(Tabla 2). Ver al final]

Respecto a la inmunidad celular, presentó leucopenia persistente y trombocitopenia variable, linfopenia global, a expensas de linfocitos T, con descenso de las células T naïve. No fue posible evaluar funcionalidad T.

Se realizó actividad enzimática de adenosin deaminasa 2, que resultó normal.

Presentó a lo largo de la evolución títulos bajos y transitorios de ANA, sin especificidad, niveles de complemento normales, sin elevación de reactantes de fase aguda.

Por persistencia de las citopenias autoinmunes recibió tratamiento con rituximab 375 mg/m²/semanal EV por 4 dosis para luego continuar con sirolimus 1 mg/m²/día, GGEV mensual 0.6 g/kg/dosis y profilaxis para *P. jiroveci* con TMP-SMX por el compromiso de la inmunidad celular.

Con la sospecha de un defecto monogénico, se solicitó estudio de secuenciación exómica que detectó la presencia de la variante missense c.791T>A (p.Met264Lys) en homocigosis en el gen ACP5, previamente descrita como patogénica, que en asociación con el fenotipo clínico de nuestra paciente, corroboró el diagnóstico de espondilocondrodisplasia.

La valoración esquelética informó platispondilia (Figura 2), sin afectación metafisaria, con talla normal (*z-score*: -0,7DE), aunque con compromiso de la estatura sentada (61,3 cm *z-score*: -3,2 DE).

Inicialmente y a dos años del debut (figura 1B), las imágenes de SNC no mostraron lesiones características de la enfermedad. Sin embargo, se evidenció progresión con presencia actual de microcalcificaciones a nivel de los ganglios de la base (Figura 1.C).

En la actualidad, el tratamiento inmunosupresor resultó efectivo para controlar las citopenias y SAF. El próximo paso a seguir es la valoración de los genes estimulados por INF como medida de la actividad de la enfermedad a nivel bioquími-

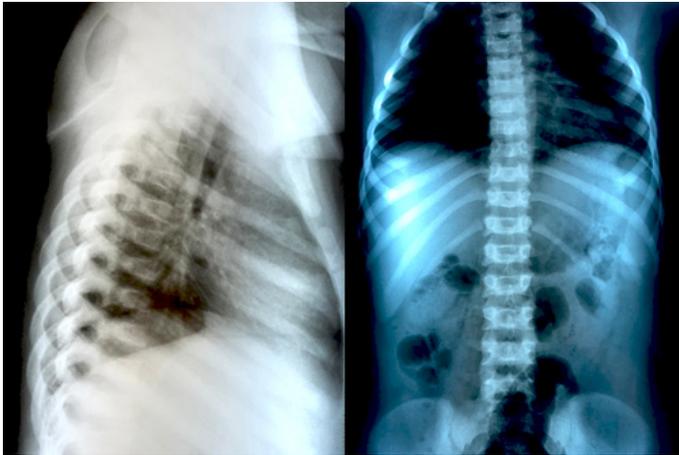


Figura 2. Rx de torax A. Perfil B. Frente. A y B: se observa platyspondilia.

co, en función de lo cual se valorará adecuar la estrategia terapéutica.

DISCUSIÓN

Presentamos una paciente con diagnóstico molecular de SPENCD, que se manifestó de manera temprana, con una combinación de autoinmunidad, inmunodeficiencia y linfoproliferación, lo que orientó hacia una patología monogénica dentro del amplio grupo de los errores innatos de la inmunidad.

SPENCD es una interferonopatía de tipo I, secundaria a mutaciones en el gen ACP5, que codifica para la fosfatasa TRAP. Esta proteína se expresa en macrófagos, osteoclastos y células dendríticas, y entre sus funciones se encuentra desfosforilar a ostopontina (OPN). La OPN activa (fosforilada) es una glicoproteína implicada en el anclaje y activación de los osteoclastos durante el proceso de resorción ósea. La desfosforilación por TRAP permite la liberación y migración de los osteoclastos.

En las células dendríticas, OPN participa en la regulación del metabolismo de $IFN\alpha$. Si bien la vía no está totalmente esclarecida, se ha establecido que OPN forma parte de un complejo de señalización junto a TLR9 y MyD88, involucrado en la producción de $IFN\alpha$ vía IRF7. En ausencia de TRAP, se observa un aumento en los niveles de ostopontina fosforilada, con la consiguiente hiperactividad de la vía, sobreproducción de $IFN\alpha$ y mayor expresión de los genes estimulados por interferón [8]. El exceso de IFN de tipo I se relaciona fisiopatológicamente con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (9).

Desde el punto de vista de la denominación, algunos autores, distinguen la SPENCD de la SPENCDI (espondilocondrodisplasia con desregulación inmune) de acuerdo a la presencia o no de manifestaciones autoinmunes, aunque ambos fenotipos son causados por el mismo defecto genético con expresividad variable y corresponden a la misma entidad (12).

Las manifestaciones clínicas incluyen como hallazgo constante (en todos los pacientes) el compromiso óseo, con lesiones radiolúcidas metafisarias y disminución de la altura de los cuerpos vertebrales (platispondilia), mostrando grados variables de severidad y lenta progresión a lo largo del tiempo, resultando finalmente en baja talla (12,13). La afectación ósea puede ser la única manifestación de la enfermedad (14) o ser muy sutil (15).

Las alteraciones autoinmunes siguen en frecuencia (85%), siendo el principal motivo de consulta. La edad promedio de presentación es de 3,2 años. Los diagnósticos más prevalentes son trombocitopenia inmune y lupus eritematoso sistémico, aunque también existen reportes de síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, hipotiroidismo, miositis inflamatoria o vitíligo, aislados o en combinación (7,12).

El compromiso neurológico se observa aproximadamente en la mitad de los pacientes, e incluye calcificaciones intracerebrales, espasticidad, leucoencefalopatía y retraso cognitivo. En una minoría de los casos se reportó afectación vascular cerebral (16,17).

La inmunodeficiencia, al igual que las manifestaciones autoinflamatorias, están poco caracterizadas en la literatura, pero incluyen susceptibilidad a infecciones respiratorias y fiebre recurrente.

Existen a la fecha, aproximadamente 50 pacientes publicados con mutación documentada y un grupo (previo año al 2011) con descripción sindrómica compatible, aunque sin confirmación molecular.

Dos de los pacientes reportados presentan la misma variante que la paciente expuesta. Uno de ellos asoció nefritis lúpica, hepatoesplenomegalia, fiebre intermitente, baja talla con afectación esquelética, aunque sin compromiso neurológico (7). El segundo paciente, manifestó desde los 3 años, fiebre recurrente, susceptibilidad a infecciones, baja talla con alteración esquelética, púrpura trombocitopenica refractaria, hipotiroidismo y vitíligo, reuniendo posteriormente criterios de ACR para el diagnóstico de lupus. No desarrolló afectación neurológica.

Las similitudes entre estos fenotipos motivan, en nuestro caso, el monitoreo clínico y de laboratorio, en búsqueda de signos de progresión a lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha descrito una clara correlación genotipo-fenotipo dadas las presentaciones disímiles entre sujetos con la misma variante dentro de una misma familia (12).

Para la aproximación diagnóstica y seguimiento de la enfermedad, se propone la cuantificación de los niveles de INF tipo I o su ARNm, lo que, en la práctica, resulta difícil de lograr debido a las bajas concentraciones circulantes y a la escasa reproducibilidad de la técnica. En su reemplazo, la valoración de los genes estimulados por INF por

RT-PCR cuantitativa (firma plasmática de interferón) (18,19) brinda información útil para el monitoreo de la enfermedad y la respuesta terapéutica (12).

El diagnóstico definitivo es molecular, pero puede establecerse con bastante precisión en presencia de las alteraciones esqueléticas características. Nuestra paciente presentó signos sutiles de displasia esquelética, solo platispondilia sin baja talla ni cambios metafisarios, por lo que no se desestimaron otras posibilidades diagnósticas y se optó por el estudio de secuenciación exómica completa, que permite la valoración en simultáneo de múltiples variantes.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de los pacientes recibió terapia inmunosupresora habitual, logrando mejoría total o parcial de las manifestaciones autoinmunes, aunque ésta no resultó efectiva para impedir la progresión de la enfermedad. Desde el punto de vista fisiopatológico, dada la hiperactividad del IFN de tipo I, la modulación de la señalización distal al receptor de $INF\alpha$ (inhibidores de JAK) podría ser beneficiosa a la hora de controlar la desregulación inmune y el avance de la enfermedad. A fecha existe escasa evidencia de su uso en esta entidad específicamente, aunque desde el punto de vista teórico pueden ser una opción válida y se ha demostrado su utilidad en otras interferonopatías (20,21).

Colectivamente, las interferonopatías de tipo I comparten aspectos que orientan a su sospecha como inflamación sistémica (astenia, fiebre intermitente), manifestaciones autoinmunes como lupus y citopenias inmunomediadas, afectación de SNC (leucoencefalopatía, calcificaciones intracraneales), compromiso cutáneo (vasculopatía, perniosis, paniculitis), enfermedad intersticial pulmonar y retraso de crecimiento (22,11).

Es fundamental reconocer además, que las manifestaciones autoinmunes pueden ser el primer indicio de enfermedades genéticas asociadas a defectos en la regulación inmunológica (1). Las alteraciones moleculares subyacentes son múltiples, e incluyen defectos en genes como CTLA4, LRBA, PIK3CD, PIK3R1, FOXP3, STAT3, PRKCD (2). Existe gran superposición clínica entre ellos, hallazgos como autoinmunidad múltiple y temprana, hiperinflamación, atopía severa, linfoproliferación benigna y/o maligna son muy sugestivos predominando sobre la susceptibilidad a infecciones (23). Al igual que en las interferonopatías de tipo I, las citopenias autoinmunes son la afección más comúnmente encontrada, asociando además hepatitis autoinmune, endocrinopatía y enteropatía.

La linfoproliferación (hepatoesplenomegalia, linfadenopatías) es un rasgo sobresaliente en todos estos trastornos. Hasta en un 80% de los pacientes se evidencia pérdida progresiva de linfocitos B e hipogammaglobulinemia. Un 10% puede desarrollar linfomas, en general asociados a EBV (24).

Entre otros diagnósticos diferenciales, debe ser considerado el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), en el cual existen fallas en la delección de linfocitos T autorreactivos por defectos en las vías de apoptosis mediada por Fas/FasL. Esto condiciona el acúmulo de linfocitos T dobles negativos TCR α/β , hallazgo típico y requerido para el diagnóstico (25). En esta entidad, las citopenias autoinmunes son el rasgo clínico más frecuente y se ha identificado como defecto subyacente en un gran porcentaje de niños con síndrome de Evans (26).

Por otro lado, la deficiencia de adenosin deaminasa 2 (ADA2) se asocia a inflamación sistémica, fiebre recurrente, vasculopatía, ACV, livedo reticularis e inmunodeficiencia humoral con defectos en la maduración de células B (27).

El diagnóstico de precisión permite no solo indicar inmunosupresión dirigida disminuyendo efectos adversos [5,28], sino también en algunos casos, considerar terapias curativas como el trasplante de precursores hematopoyéticos o la terapia génica (29,30).

En conclusión, en los últimos años, el número de defectos genéticos asociados a inmunodeficiencias primarias ha aumentado considerablemente, principalmente a expensas de los trastornos con desregulación inmune, existiendo en ellos, un predominio notable de autoinmunidad, auto/hiperinflamación, linfoproliferación, sobre la predisposición a infecciones. Debemos considerarlos en contextos de autoinmunidad con características atípicas, sabiendo que el espectro de manifestaciones inmunomediadas puede ser amplio.

Hemos expuesto las características clínicas y de laboratorio que orientaron en la paciente al diagnóstico de SPENCD, una causa monogénica de autoinmunidad. Dada la expresividad clínica variable sugerimos la valoración esquelética en pacientes con autoinmunidad e inmunodeficiencia, sobre todo en presencia de baja estatura.

El diagnóstico de SPENCD y de los trastornos inmunodesregulatorios como grupo, es de vital importancia para instaurar terapias específicas, disminuir el acúmulo de daño y mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Tabla 2. Evaluación inmunológica

	Enero 2018		Junio 2018		Sep 2019	
Clínica	SAF/neumonía		Recaída citopenias		SPENCD	
Inmunidad Humoral						
IgG	1020		750		1470	
IgM	27,8		43,6		43,4	
IgA	0,3		<0,1		0,0258	
Respuesta a Ag proteico			IgG antirrubéola + 60.8 Ac a HB + 10			
Respuesta a Ag PSC			Ac a PCP 9 (basal). Ac a PCP >270 (postestímulo).			
Linfocitos B CD19/20 (VN: 10 – 30 % 200 – 1600 cels/ml)	9 %	106 cels/ml	11 %	60 cels/ml	3,3 %	32 cels/ml
LB <i>náive</i> (VN 65- 83 %)	63 %		45 %		45 %	
LB memoria total (VN 17-35 %)	28 %		13 %		1,2 %	
Memoria <i>pre-switch</i> (VN 7-15 %)	18 %		7 %		no se realiza discriminación de pre y pos- <i>switch</i> por bajo nro.	
Memoria <i>pos-switch</i> (VN: 9-21 %)	10 %		5,2 %			
Linfocitos B transicionales	3 %		24 %		50 %	
Plasmablastos	No se detectan		No se detectan		0 %	
CD21 Low			18 %		0,8 %	
Inmunidad celular						
GB /ly (% y absoluto)	VN: 1100 - 5900		GB 6900 Ly 17 % 1173/mm3		GB 2360 Ly 23 % 542/mm3	
					GB 2400 Ly 41 % 984/mm3	
CD3	43-76 % 700 - 4200		79 % 927 /mm3		67 % 364 /mm3	
CD4	(25 – 48 % 300 – 2000)		35 % 411 /mm3		42 % 223 /mm3	
CD8	(19 – 34 % 300 – 1800)		40 % 469 /mm3		24 % 130 mm3	
CD16/56	(4 – 26 % 90 – 900)		10 % 117 /mm3		21 % 114/mm3	
CD4 CD45RA (46 – 7 %)			37 %		40 %	
CD4 CD45RO (13 – 30)			63 %		60 %	
					44 %	

BIBLIOGRAFIA

1. Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24-64.
2. Grimbacher B, Warnatz K, Yong P, Korganow A, Peter H et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:3-17.
3. Cheng M, Anderson M. Monogenic Autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol* 2012;30:393-427.
4. Chan A, Torgerson T. Primary immune regulatory disorders: a growing universe of immune dysregulation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20, Online ahead of print.
5. Leiding J, Forbes L. Mechanism-Based Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Primary Immunodysregulatory Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;7:761-773.
6. Briggs T, Gillian R, Sarah D, Urquhart J, Gornall H, Bader-Meunier B et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nature Genetics* 2011;43:127 - 132.
7. Lausch E, Janecke A, Bros M, Trojandt S, Alanay Y. Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nature Genetics* 2011;43:132 - 137.
8. An J, Briggs TA, Dumax-Vorzet A, Alarcón-Riquelme ME, Belot A. Tartrate-Resistant Acid Phosphatase Deficiency in the Predisposition to Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69 :131-142.
9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:2610-5.
10. Kretschmer S, Lee-Kirsch MS. Type I interferon-mediated autoinflammation and autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:96-102.
11. Rodero M, Crow YJ. Type I interferon-mediated monogenic autoinflammation: The type I interferonopathies, a conceptual overview. *J Exp Med.* 2016 ;213 :2527-2538.
12. Briggs TA, Rice GI, Adib N, Bader-Meunier B, Crow YJ, et al. Spondyloenchondrodysplasia Due to Mutations in ACP5: A Comprehensive Survey. *J Clin Immunol* 2016;36:220-234.
13. Renella R, Schaefer E, LeMerrer M, et al. Spondyloenchondrodysplasia With Spasticity, Cerebral Calcifications, and Immune Dysregulation: Clinical and Radiographic Delineation of a Pleiotropic Disorder. *American Journal of Medical Genetics.* 2006;140:541-550.
14. C. de Bruin, Z. Orbak M, Andrew et al. Severe Short Stature in Two Siblings as the Presenting Sign of ACP5 Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:358-362.
15. Girschick H, Wolf C, Morbach H, Hertzberg C, Lee-Kirsch MA. Severe immune dysregulation with neurological impairment and minor bone changes in a child with spondyloenchondrodysplasia due to two novel mutations in the ACP5 gene. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:37
16. Kara B, Ekinci Z, Sahin S et al. Monogenic lupus due to spondyloenchondrodysplasia with spastic paraparesis and intracranial calcification: case-based review. *Rheumatol Int* 2020;40:1903-1910.
17. Lee JS, Lim BC, Kim KJ et al. A Case of Familial Spondyloenchondrodysplasia with Immune Dysregulation Masquerading as Moyamoya Syndrome. *J Clin Neurol.* 2019;15:407-409.
18. Rice G, Melki I, Frémond M, Briggs T, Rodero M et al. Assessment of Type I Interferon Signaling in Pediatric Inflammatory Disease. *J Clin Immunol.* 2017;37:123-132.
19. Kim H, de Jesus AA, Brooks SR, Liu Y, Huang Y et al. Development of a Validated Interferon Score Using NanoString Technology. *J Interferon Cytokine Res.* 2018;38 :171-185
20. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest.* 2018;128:3041-3052
21. Shimizu M, Inoue N, Mizuta M, Irapu H, Okajima M, et al. Successful treatment of spondyloenchondrodysplasia with baricitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Aug 28; keaa356. Epub ahead of print.
22. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1238:91-98.
23. Delmonte OM, Castagnoli R, Notarangelo L. Inborn Errors of Immunity With Immune Dysregulation: From Bench to Bedside. *Front Pediatr.* 2019;7:353.
24. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018;14:1932-1946
25. Oliveira JB, Blesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010;116:e35-40.
26. Seif A, Manno C, Sheen C, Grupp A, Teachey D. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood* 2010;115:2142-2145.
27. Nanthapaisal S, Murphy C, Klein N, Eleftheriou D, Brogan P et al. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2314-2322.
28. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-Based Strategies for the Management of Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1089-1100
29. Chan AY, Leiding J, Liu X et al. Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Primary Immune Regulatory Disorders (PIRD): A Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) Survey. *Front Immunol* 2020;11:239
30. Bakhtiar S, Fekadu J, Seidel MG, Gambineri E. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Congenital Immune Dysregulatory Disorders. *Front. Pediatr.* 2019;7:461.

Naturaleza: Revisión bibliográfica.

Área: Inmunoneumonología.

Enfermedad autoinmune: COVID-19 pulmonar y grave.

Recibido 15/08/2020

Aceptado 31/08/2020

COVID-19 pulmonar y grave: de la inmunopatología a la terapéutica

COVID-19 pulmonary and severe: from immunopathology to therapeutics.

Rubén D. Paz.

Médico especialista de Pediatría,
Alergia e Inmunología Clínica.

Resumen

El SARS-CoV2 es un patógeno emergente causante de la pandemia de COVID-19. Es un betacoronavirus, virus envuelto ARN de simple cadena con similitudes genómicas con otros coronavirus de alta patogenicidad. Su mecanismo de infección inicia con la unión al receptor ACE2 de la célula blanco; la localización de dicho receptor en neumocitos II y otras células explica su tropismo, la patogenicidad y el espectro de manifestaciones clínicas, condicionada por comorbilidades del huésped. Se analizan los elementos de la respuesta inmune ante SARS-CoV2. El mecanismo de la COVID-19 pulmonar y grave es una disregulación subaguda inmunológica, caracterizada por evasión de la replicación viral, sobrerrespuesta de la inmunidad innata, tormenta de citoquinas con hiperinflamación, linfopenia progresiva, disfunción endotelial e inmunotrombosis pulmonar. A pesar de los ensayos en diferentes dianas terapéuticas, no se ha conseguido a la fecha un tratamiento definitivo para el virus. El conocimiento profundo de la inmunopatología guía el desarrollo de vacunas y antivirales específicos.

Palabras claves: Infección por SARS-CoV-2, COVID-19, respuesta inmunológica a SARS-CoV-2, tormenta de citoquinas, linfopenia.

Abstract

SARS-CoV2 is an emerging pathogen that causes the COVID-19 pandemic. It is a Betacoronavirus, a single stranded RNA enveloped virus with genomic similarities to other highly pathogenic coronaviruses. Its infection mechanism begins with binding to the target cell ACE2 receptor; the location of this receptor in pneumocytes II and other cells explains its tropism, pathogenesis, and spectrum of clinical manifestations, conditioned by host comorbidities. The elements of the immune response to SARS-CoV2 are analyzed. The mechanism of severe pulmonary COVID-19 is subacute immune dysregulation, characterized by evasion of viral replication, innate immune over-response, cytokine storm with hyperinflammation, progressive lymphopenia, endothelial dysfunction, and pulmonary immunothrombosis. Despite trials on different therapeutic targets, no definitive treatment for the virus has been achieved to date. In-depth knowledge of immunopathology guides the development of specific vaccines and antivirals.

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, immune response to SARS-CoV-2, cytokine storm, lymphopenia.

Conflicto de intereses :
El autor declara que no existen
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Rubé D. Paz
Cosquín 1876 Piso 2 Depto. 7
1440 Buenos Aires. Argentina
Correo: rubendariopazdr@gmail.com

Abreviaturas

SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo.

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.

SARS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo.

MERS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente.

SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

ACE2: enzima convertidora de angiotensina II.

DAMP: patrones moleculares asociados al daño

PAMP: patrones moleculares asociados al patógeno

TLR: receptores tipo Toll

IFN: interferón

TNF: factor de necrosis tumoral

IL: interleuquina



INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son patógenos en vertebrados (ganado, aves, ratones, murciélagos y otros animales salvajes) y humanos, afectando en ellos los aparatos respiratorio y gastrointestinal, hígado y sistema nervioso central. Los CoV de baja patogenicidad (229E, HKU1, OC43 y NL63) representan 10-30 % de las infecciones de la vía aérea superior, de curso leve. Los CoV de alta patogenicidad y responsables de enfermedad respiratoria inferior grave son: SARS-CoV; MERS-CoV y SARS-CoV-2, éste último de reciente aparición y responsable de la pandemia actual (1).

SARS-CoV-2 presenta similitud genómica de 79 % con SARS-CoV y de 50 % con MERS-CoV. Tiene menor tasa promedio de mortalidad (10 % para SARS-CoV; 37 % para MERS-CoV y para SARS-CoV-2: 3,8 %), pero la mayor transmisibilidad (por alta carga viral, más largo tiempo de eliminación y resistencia en superficies contaminadas) genera alta letalidad a nivel mundial y dificultad en el control epidémico (2,3).

Los pacientes con COVID-19 grave desarrollan SARS: Un daño alveolar masivo que produce clínica de insuficiencia respiratoria progresiva, infiltrados bilaterales e hipoxemia, con afectación multisistémica final (4). Son factores de peor pronóstico: edad mayor de 60 años y comorbilidades asociadas: hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunocompromiso primario o secundario, enfermedad cerebrovascular y cardiovascular, ocasionada por diversos mecanismos como inmunosenescencia, deficiencia o disregulación inmune (5).

TAXONOMÍA Y ESTRUCTURA MOLECULAR DE SARS-CoV-2

Pertenece al orden Nidovirales, familia Coronaviridae. De los cuatro géneros según división filogenética, se clasifica como Betacoronavirus. Es un virus envuelto, no segmentado y con ARN de simple cadena de 26 a 32kb, similar al ARN mensajero de células eucariotas. Este genoma viral codifica las proteínas no estructurales (proteasas, helicasas, hemaglutinina-esterasa y ARN polimerasas) y estructurales: nucleocápside (N), de membrana (M), de envoltura (E) y la proteína espiga (S), que le confiere su forma característica y le permite la unión al receptor celular, explicando el tropismo y la patogenia (6,7).

Mecanismos de patogénesis

La proteína S del SARS-CoV-2 se liga a una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, en inglés), con una afinidad 10-20 veces mayor que la del SARS-CoV (8). Es una exopeptidasa que degradan las angiotensinas I y II en angiotensinas 1-9 y 1-7 respectivamente, estos péptidos con efectos vasodilatador, antifibrótico, antiinflamatorio y natriurético.

El receptor ACE2 se expresa en el tracto respiratorio alto (epitelio lingual) y bajo (neumonocito tipo 2), miocardio, túbulo proximal del riñón, epitelio digestivo (esófago, estómago, íleo) y vesical, órganos con alto riesgo de infección (9).

El receptor ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. Casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos, correlacionados con la carga viral y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus (10).

Como resultado de la unión proteína S-receptor ACE2, el SARS-CoV2 es endocitado para establecer la replicación viral en el citoplasma de la célula infectada. A nivel pulmonar, esto produce la lisis del neumocito tipo II, iniciando el daño alveolar. La liberación por lesión tisular de patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y los asociados a patógenos (PAMP: ARN viral) provocan la activación de los macrófagos pulmonares, implicados también en el daño endotelial del SDRA (11). Por ello, las proteínas no estructurales y la proteína estructural S han sido y son el blanco terapéutico de los SARS-CoV.

FASES DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La COVID-19 se divide en tres fases: asintomática (virémica), con o sin virus detectable; sintomática no grave con detección de virus (aguda, con fiebre y síntomas de vía aérea superior; sin o con neumonía, con posterior diseminación sanguínea y afección de órganos con receptores ACE2). La tercera fase será: de recuperación (por freno de la replicación viral) o sintomática respiratoria grave con alta carga viral, a los 7 a 14 días de inicio de síntomas: insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock séptico, coagulación intravascular y fallo multiorgánico (12).

Hasta la fecha, los predictores más importantes de la gravedad de la COVID-19 se relacionan con la activación o supresión de la respuesta inmune del huésped (13).

RESPUESTA INMUNE FRENTE A SARS-CoV-2

Respuesta inmune innata

Para montar una respuesta antiviral, los receptores de reconocimiento de patrones, presentes en células inmunes y no inmunes, detectan moléculas. El ARN monocatenario del SARS-CoV2 endocitado es reconocido por receptores tipo toll presentes en endosomas (TLR3, TLR7). Este reconocimiento produce activación de vías de señalización intracelular y de factores de transcripción NF- κ B y facto-

res reguladores de interferón 3 y 7 (IRF3; IRF-7). En los núcleos, éstos inducen la expresión de Interferones tipo I (IFN α y β), quimoquinas y otras citoquinas proinflamatorias, éstas en particular por macrófagos alveolares. Son la primera línea para limitar la infección viral en el sitio de entrada y programar la respuesta inmune adaptativa. Los IFN inhiben la replicación viral y activan células NK; las quimoquinas permiten migración leucocitaria (neutrófilos, monocitos) y luego linfocitaria al tejido infectado y las citoquinas de respuesta aguda innata (TNF α ; IL-1; IL-6 e IL-12) activan la respuesta inflamatoria local que, erradicado el CoV, se autolimita y activa la reparación tisular. La regulación de la respuesta es crucial ya que una inflamación excesiva incrementa la gravedad de la COVID-19 (14).

Mecanismos de evasión inmunitaria

El SARS-CoV-2 puede modular la respuesta innata del huésped, con una inducción tardía de respuesta vía IFN tipo I mediante la interferencia de tres pasos: la señalización intracelular; el cross-talking intercelular y el reconocimiento de IFN. Esto favorece la respuesta adaptativa de perfil Th2, en desmedro de perfil Th1 de mayor efectividad antiviral (15). La ausencia de control de la replicación viral en una fase temprana de la infección condiciona la aparición de neumonía, edema pulmonar, hipoxia severa y infiltrados inflamatorios en los pulmones; con progresión a fibrosis de fase tardía del SDRA, inflamación sistémica y falla orgánica múltiple (16).

Respuesta adaptativa celular

La respuesta inmune adaptativa es más específica y eficiente en la eliminación del SARS-Cov2 pero es mediata en su inicio (a partir del 4º día) porque requiere mecanismos de activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos, guiados por citoquinas de la inmunidad innata. Los linfocitos T (LT), en particular LT CD4+ y CD8+ juegan papel primordial en infecciones por patógenos intracelulares obligados. El patrón de progresión de la COVID-19 es subagudo, contribuyendo al agotamiento sostenido de los recuentos linfocitarios. El hallazgo más constante en los pacientes infectados es la linfopenia periférica de LTCD4+ y CD8+; por la migración a tejido pulmonar infectado. Los LT CD8+ efectores son citotóxicos específicos y representan cerca del 80% del infiltrado intersticial pulmonar en pacientes con neumonía bilateral por SARS-CoV2. El descenso de linfocitos sería un marcador indirecto de la inflamación pulmonar subyacente (15-17).

Los LT tienen un perfil hiperactivado (altas proporciones de CD4+HLA-DR+ y CD8+CD38+) y proinflamatorio (CD4+CCR6+; CD4+ productores de IL-6 y GM-CSF; CD8+ con alto contenido de gránulos citotóxicos). Ello podría explicar parcialmente el daño inmunológico en la fase final de COVID-19. En sangre periférica se observa, en comparación con pacientes sin enfermedad grave: Menor recuento de monocitos, eosinófilos y basófilos; mayor relación neu-

trófilos/linfocitos; recuentos normales a disminuidos de glóbulos blancos, trombocitopenia (10,13,15).

Existen evidencias de disregulación inmune de LT durante el curso de COVID-19: aumento de LT vírgenes (CD4+CD45RA+) con disminución de LT memoria (CD4+CD45RO+) y de LT CD4+ reguladores vírgenes e inducidos. Esto jugaría un rol crítico en la respuesta celular de pacientes con comorbilidades. Se ha planteado que el SARS-CoV-2 podría infectar directamente a los LT, dando lugar a su apoptosis (18).

Respuesta adaptativa humoral

Los anticuerpos ant-SARS-CoV2 juegan un papel posterior a la infección aguda, como patente de seroconversión adquirida durante las dos primeras semanas y evitación de reinfección futura (19). En casos vinculados epidemiológicamente a la exposición al virus, hallazgos radiológicos pulmonares típicos pero RT-PCR de hisopado nasofaríngeo negativa, confirma el diagnóstico (20). La detección y el perfil de anticuerpos (totales; IgM e IgG) específicos tiene utilidad para establecer seroprevalencia poblacional, como complemento diagnóstico en el curso de una enfermedad individual y para elección de convalescientes como donantes de plasma.

Mejora dependiente de anticuerpos

Células inmunes sin receptor ACE2 pero con receptores Fc para IgG (ej. macrófagos, neutrófilos) pueden ser infectadas y activadas por esta forma alternativo de facilitación de ingreso viral. Los anticuerpos se unen al virus y luego a los Fc γ R, activando la endocitosis de complejos virus-anticuerpo. Es un mecanismo de mayor infectividad, promoviendo respuestas inflamatorias y persistente replicación viral en los pulmones, con daño subsecuente (21).

Tormenta de citoquinas en la COVID-19

En la infección grave por SARS-CoV2 puede presentarse un cuadro de hiperactivación inmune que comparte características del síndrome de activación de macrófago (SAM). Es un estado hiperinflamatorio caracterizado clínicamente por fiebre constante e insuficiencia multiorgánica y a nivel bioquímico: citopenias y un aumento fulminante y mortal de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , TNF α) (22,23).

Esta dramática liberación de citoquinas innatas es insuficiente para controlar la infección viral y se asocia al SDRA, principal causa de mortalidad por COVID-19. A diferencia del SAM, el laboratorio y la clínica de pacientes con COVID-19 orientan hacia una coagulación intravascular pulmonar más que a una diseminada (CID) (24). Otros mecanismos de daño pulmonar son mediados por neutrófilos quimioatraídos (liberación de peroxidasa metaloproteasas, y especies reactivas de oxígeno) y citoquinas producidas por LTh17 y Th1, produciendo los hallazgos anatómicos y

fisiopatológicos de COVID-19: apoptosis de células epiteliales alveolares, infiltración septal con modificación de la permeabilidad del intersticio, edema alveolar rico en mucina y fibrina con alteración de la ventilación-perfusión y consecuente insuficiencia respiratoria hipoxémica (25,26).

El estado hiperinflamatorio en las formas pulmonares y graves de COVID-19 se confirma con ciertos parámetros de laboratorio: aumento de eritrosedimentación y proteína C reactiva, plaquetopenia, hiperferritinemia (menor a la observada en SAM), aumento de IL-6 sérica, pruebas de función hepática alteradas con coagulopatía (23).

Interacción con la coagulación y el sistema microvascular

El tropismo del SARS-CoV-2 por el receptor ACE2 de los neumocitos tipo II y su regulación negativa, la yuxtaposición anatómica de éstos con la red vascular pulmonar y la gran reacción inflamatoria antiviral puede impulsar una endotelitis y un estado de hipercoagulación pulmonar generalizado observado en estos pacientes. La disfunción endotelial previa asociada a senescencia y comorbilidades de riesgo para la COVID-19 contribuye al proceso trombotogénico (24).

El laboratorio de pacientes con COVID-19 grave indica coagulopatía por consumo. Se observan niveles menores de antitrombina, y elevados de fibrinógeno (como respuesta de fase aguda) y de productos de degradación de fibrina, como troponina T, dímero D, asociando su incremento a mal pronóstico. No suelen presentar CID: La plaquetopenia no es sustancial. Los datos sugieren coagulopatía intravascular pulmonar temprana, confirmada en hallazgos de autopsias (24,25).

Varias causas contribuyen a la disfunción endotelial y microtrombosis inflamatoria. La alteración plaquetaria por daño directo o indirecto vía complemento causa agregación y mayor consumo. La hiperferritinemia promueve activación del endotelio pulmonar, potenciando una vasculopatía con desarrollo de daño alveolar difuso y retroalimentado por la hipoxia del SDRA refractario. La IL6 causa trastornos de la coagulación a través de diversas vías (estimulación hepática de síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la activación del sistema de coagulación extrínseco) La trombina generada, a su vez, puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas. Las tormentas de citoquinas y los trastornos de la coagulación se retroalimentan (25).

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL SARS-CoV-2

Al inicio de la pandemia no existían terapias antivirales específicas aprobadas para la infección por SARS-CoV-2. Su

relación filogenética con SARS-CoV y MERS-CoV permitió usar conocimientos previos para adaptar los ensayos clínicos terapéuticos y de vacunas. Existen tres vertientes principales en la terapéutica de las infecciones virales: El bloqueo de la entrada o la replicación viral, la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa anti-SARS CoV2 y la promoción de una inmunidad celular y humoral duradera protectora de la primo o reinfección. Excede el objetivo del artículo reseñar los ensayos terapéuticos actuales; el interés es remarcar el diseño fundamentado en la inmunopatología de la COVID-19 (26).

Los tratamientos en investigación para el bloqueo de la entrada o la replicación viral son múltiples: anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio receptor de proteína S o contra receptor ACE2; análogos de nucleósidos (remdisivir: bloquea la ARN polimerasa) sólo o asociados a IFN β ; inhibidores de proteasas (LPV/RTV: lopinavir/ritonavir. No hay evidencia clínica del beneficio de antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina: alcalinizan fagolisosoma viral; impidiendo replicación) solo o con azitromicina (macrólido inmunomodulador) (26,27).

En el control de respuesta inflamatoria se plantean diferentes opciones: para frenar la tormenta de citoquinas: inhibidores de señalización intracelular de LTh17 (fedratinib, inhibidores de JAK3); agentes biológicos anti-IL-6 (tocilizumab, sultiximab o sarilumab); anti-IL-1 β (canakinumab); anti-IL-1 α /IL-1 β (anakinra). También fármacos dirigidos a la proliferación o frenar apoptosis de LT: inhibidores del eje PD-1/PDL-1 (26-28).

La corticoterapia en la COVID-19 es discutida por el delgado equilibrio entre el efecto inmunosupresor deseado contra el estado hiperinflamatorio vs el riesgo de perpetuar la linfopenia y viremia (26). Su uso se reserva en pacientes críticos (con SDRA y ventilación mecánica), con hipoxemia por enfermedades subyacentes o con tratamiento regular previo; a dosis bajas o moderadas y por corta duración (29,30). La gamaglobulina endovenosa a dosis inmunomoduladora y la inmunoterapia pasiva con suero de convalecientes se basa en la acción neutralizante de los anticuerpos que evitaría el ingreso viral a la célula blanco, el fenómeno de ADE descrito y la activación macrófaga consecuente (27,28,31).

Para manejo de inmunotrombosis en casos graves se reserva anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y se proponen los mencionados biológicos anti-IL-6 (23,32).

La promoción de una inmunidad celular y humoral duradera protectora a través de vacunas tiene 3 líneas de investigación: Virus inactivado con coadyuvantes; ARNm codificante de proteína S en vehículo de nanopartículas lipídicas (mARN-1273) y vector no replicativo portador del gen ARN de la proteína S, en diferentes fases de investigación clínica (25,26,33).

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 produjo un complejo escenario mundial en aspectos sociales, económicos y sanitarios, por la posibilidad de colapso de los sistemas de salud. Para mitigar este riesgo, cobró vital trascendencia la investigación médica básica y clínica. Los mecanismos de evasión inmunitaria y la respuesta innata y adaptativa son dos factores claves para definir la evolución clínica de los infectados por SARS-CoV-2. En ausencia de comorbilidades, se logra autolimitar la replicación viral. Las formas graves se asocian a disregulación inmune: una sobreexpresión de la inmunidad innata, hipercitoquinemia, progresiva linfopenia y defecto adaptativo, con replicación viral sostenida, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad pulmonar

La evaluación longitudinal de los parámetros de la disrupción inmunitaria propia o secundaria a COVID-19 puede contribuir al descubrimiento de reguladores específicos de la respuesta antiviral, útiles en el diseño de futuras dianas terapéuticas y biomarcadores biológicos. Hasta la fecha, no hay un tratamiento definitivo para SARS-CoV2. Siendo un problema sanitario reciente y los hallazgos de investigación todavía preliminares, todavía es prematuro sacar conclusiones de los innumerables ensayos clínicos de seguridad y eficacia para fármacos y vacunas promisorios.

La medida más efectiva para evitar la transmisión del SARS-CoV-2 ha sido el aislamiento social. Los tratamientos antivirales directos y las medidas preventivas vaccinales serán determinantes para retornar a la vida normal, aun manteniendo las medidas de bioseguridad requeridas.

BIBLIOGRAFÍA

- Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect.* 2020;80(4):373-377. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.010
- Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):313-324. doi:10.4014/jmb.2003.03011
- Meo SA, Alhowikan AM, Khelaiwi TAL, Meo IM, Halepoto DM, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2012-2019. doi:10.26355/eurrev_202002_20379
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* 2020;12(7):6049-6057. doi:10.18632/aging.103000
- Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022
- Ali, R; Shamsah, A.; Shafiu, H; Bonilla-Aldana, K; Rodríguez-Morales, A. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-184.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562-569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
- Yuefei, J.; Haiyan, Y.; Wangquan, J.; Weidong, W.; Shuaiyin, C. et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020, 12(4), 372; doi.org/10.3390/v12040372
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
- Rothan H, Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
- Wang D, Hu B, Hu C, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200678. doi:10.1084/jem.20200678
- Yan-Rong, G.; Qing-Dong, C.; Zhong-Si, H.; Yuan-Yang, T; Yan, Y. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38(2):337-42
- Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol.* 2005;79(24):15511-15524. doi:10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005

17. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762-1769. doi:10.1093/infdis/jiaa150
18. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-1520. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X
19. Rokni, M; Ghasemi, V; Tavakoli, Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol.* 2020; 30(3): e2107 doi: 10.1002/rmv.2107
20. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81(1):147-178. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012
21. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin.* 2020; 35(3):266-271. doi:10.1007/s12250-020-00207-4
22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
23. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
24. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437-e445. doi:10.1016/S2665-9913(20)30121-1
25. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8
26. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S et al Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(4): e00028-20.doi.org/10.1128/CMR.00028-20
27. Vabret, N., Britton, G, Gruber, C., Hegde, S, Park, M., et al.; Sinai Immunology Review Project (2020). Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-941. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.002
28. Felsenstein S, Herbert J, McNamara P, Hedrich C. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020;215: 108448. doi:10.1016/j.clim.2020.108448
29. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-684. doi:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
30. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
31. Yang L, Liu S, Wan X, Huang B, Zhang X et al. COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1):128. doi:10.1038/s41392-020-00243-2
32. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor M, Roldán, I; Tello Montoliu, A et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(9):749-757. doi:10.1016/j.recresp.2020.04.006
33. Wu, D; Koganti, R; Lambe, P; Nandi, S; Shukla, D et al. Vaccines and Therapies in Development for SARS-CoV-2 Infections. *J Clin Med.* 2020; 9(6):1885. doi:10.3390/jcm9061885

Índice de trabajos publicados. Año 2020

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 6 – Núm. 13 – Mayo 2020

DERMATOSIS INFLAMATORIAS

- 1.** Recomendaciones sobre terapias inmunosupresoras en dermatología dentro de la pandemia por COVID-19. Revisión de la literatura
Gabriel Magariños.

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

- 7.** Marcadores pronósticos en el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren primarios
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casal.

ENFERMEDAD INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDEA

- 18.** Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea
Horacio Matias Castro, Joaquin Maritano Furcada, Valeria Scaglioni, Cecilia Fernández, Francisco Paulin

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

- 29.** Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales
Renata Curciarello, Cecilia Muglia, Paula Chavero, Guillermo Docena.

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 5 – Núm. 15 – Agosto 2020

ARTRITIS REUMATOIDEA

- 69.** Artritis reumatoidea: actualización en conceptos fisiopatológicos
Gelsomina Alle, Rodolfo N. Alvarado, Mayra A. Tobar Jaramillo, Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano Guppy.

PSORIASIS

- 76.** Consideraciones para el manejo de la psoriasis con drogas biológicas e inmunosupresoras durante la pandemia por COVID-19. Visión integral desde una institución
Javier Ubogui, Miriam Saposnik, María L. García Pazos, Etel Saturansky, Gabriel Magariños, Carla Castro, Eugenia Melamed, Daniel Stecher.

ARTRITIS REUMATOIDEA

- 85.** Microbiota y artritis reumatoidea: donde estamos y hacia dónde vamos
Edson Velozo.

POLIMIOSITIS JUVENIL.

- 90.** Polimiositis juvenil una enfermedad poco frecuente en pediatría: caso clínico.
Gabriela R. Yesurón, Alejandra V. Lampugnani.

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- 94.** Transición de pediatría a la atención de la medicina del adulto: ¿cuándo y cómo?
Carmen L. De Cunto.

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 5 – Núm. 14 – Junio 2020

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS Y COVID-19

- 37.** Manifestaciones cutáneas relacionadas con el COVID-19. Revisión de la literatura
Gabriel Magariños.

COVID-19 Y REUMATOLOGÍA INFANTIL

- 43.** COVID-19 y el reumatólogo infantil
Juan Manuel Moreno Libertino.

CARDIOLOGÍA Y COVID-19.

- 52.** La cardiología ante la pandemia de COVID-19
Daniel J. Piñeiro.

PSORIASIS

- 58.** Work productivity and quality of life in moderate-to-severe psoriasis in reference centers of Argentina.
Nora Kogan, Paula Mariasch, Rosana C. Veira, Trinidad Garibotto, Jennifer Kreimer, Mariano Marini, María L. Galimberti, Juan P. Russo, Gabriel Magariños.

ISSN 2545-6032 – Buenos Aires – Vol. 5 – Núm. 16 – Noviembre 2020

EDITORIAL

- 100** Llevar a la práctica el porqué

OSTEOINMUNOLOGÍA

- 101.** Comunicación inevitable entre el tejido óseo y el sistema inmune: osteoinmunología
María S. Larroudé, Juan J. Scali.

ESPONDILOARTRITIS

- 108.** El edema óseo en resonancia magnética y las espondiloartritis
Fernanda Caillava, Gabriel Aguilar.

PENFIGOIDE OCULAR CICATRIZAL

- 114.** Penfigoide ocular cicatrizar. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo actual
Ariel Schlaen, Juliana Montoya, Milagros Heredia, Carla Ficoesco, Lucia Dominguez.

ENCEFALITIS LÍMBICA EN PEDIATRÍA

- 121.** Encefalitis límbica en pediatría: caso clínico y revisión de la literatura
Pablo García Munitis, Paula Delgado, Ana Graziano, Natalia Arrospide, Juan Ves Losada, Mariela Bugaltier, Walter Barbosa.

ESPONDILOENCONDRODISPLASIA

- 127.** Espondiloencondrodisplasia, una causa de autoinmunidad monogénica.
Reporte de caso clínico
Ana L. Tolín, Jesica Triguy, Sonia M. Peña, Celeste Ballester.

COVID-19 PULMONAR Y GRAVE

- 133.** COVID-19 pulmonar y grave: de la inmunopatología a la terapéutica
Rubén D. Paz.

ÍNDICE DE TRABAJOS PUBLICADOS.

- 140.** Año 2020

AUTOINMUNIDAD