

Sociedad Valenciana de Reumatología

Publicación Oficial de la Sociedad Valenciana de Reumatología

Actualidad Científica

1 EDITORIAL

Vacunas en paciente reumático: colaboración necesaria entre la SVR y la SVMSP

Fernández Martínez S

3 ORIGINAL

Afectación retroorbitaria de la granulomatosis de Wegener

Díaz del Río I, Rueda Cid A, Campos Fernández C, Pastor Cubillo MD, González-Cruz Cervellera MI, Beltrán Catalán E, Calvo Catalá J



6 REVISION

Fármacos anti-TNF α en enfermedades sistémicas asociables a uveítis

Beltrán Catalán E, Martínez-Costa Pérez L



11 CASOS CLÍNICOS

Nefropatía IgA y enfermedades reumáticas.

Revisión de la literatura a propósito de un caso

Montomoli M, de la Morena Barrio I, Ávila Bernabéu A, Oller Rodríguez JE, Vicens Bernabéu E, Ybáñez García D, Valls Pascual E, Martínez Ferrer A, Feded Olmos C, Robustillo Villarino M, Vizcaino Castillo B, Serrato Villalba A, Alegre Sancho JJ

15 Coxalgia progresiva tras adenomectomía de próstata

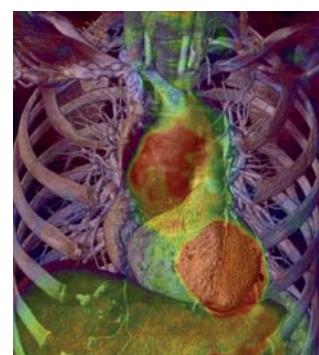
Senabre-Gallego JM, Salas-Heredia E, Santos-Ramírez C, Santos-Soler G, Ortega-Castro R, Rosas J

19 Neumopatía intersticial linfocítica como manifestación inicial en paciente con síndrome de Sjögren primario: a propósito de un caso

Ortega-Castro R, Santos-Ramírez C, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, Rosas J, Grupo AIRE-MB

22 Importancia del PET/TAC en el diagnóstico de la aortitis

Ferrer Rebolledo J, Calvo Catalá J, Cózar Santiago MA, Campos Fernández C, Sánchez Jurado R, Rueda Cid A



23 GALERÍA DE IMÁGENES

Osteopetrosis

Santos Ramírez C, Ortega Castro R, Martínez Salinas MP

Puente óseo sacroilíaco aislado

Andrés M, Fernández-Carballido C, Romera C, San Martín A, Sivera F

24 Ecografía musculoesquelética: Patología traumática en la consulta de reumatología

Senabre JM, Salas E, Santos-Soler G, Rosas J



**Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología****EDITOR**

José Rosas Gómez de Salazar

COEDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Miguel Ángel Belmonte Serrano

María Isabel Tevar Sánchez

COMITÉ EDITORIAL

Juan José Alegre Sancho

Javier Calvo Catalá

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Isabel Ibero Díaz

José Ivorra Cortés

Vega Jovaní Casano

Antonio José Lozano Saez

Mauricio Mínguez Vega

José Román Ivorra

Gregorio Santos Soler

Francisca Sivera Mascaró

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN

Alba

DEPÓSITO LEGAL

M-3644-2013

SOPORTE VÁLIDO

SV02/92

ISSN 1133-4800

**SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA**

Presidenta: Pilar Trenor Larraz

Secretario: Antonio José Lozano Saez

Tesorera: María Concepción Juliá Molla

Vicepresidente: Juan A. Castellano Cuesta

Vocal Alicante: Vega Jovaní Casano

Vocal Castellón: Ana V. Carro Martínez

Vocal Valencia: Luis González Puig

Presidente electo: Miguel Ángel Belmonte Serrano

Avda de la Plata, nº 20
46013 Valencia<http://www.svreumatologia.com>

Vacunas en paciente reumático: colaboración necesaria entre la SVR y la SVMPS

FERNÁNDEZ MARTÍNEZ S

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Vicepresidente de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMPS)

Correspondencia: Dr. Sergio Fernández Martínez - Servicio de Preventiva - Hospital General de Sagunto - Avda. Ramón y Cajal, s/n - 46520 Sagunto - Valencia

✉ fernandez_ser@gva.es



ecesitamos ayuda. Esta frase se hace cada día más patente y es cada vez más pronunciada dada la situación social en general y de la medicina en particular. En esta sociedad en la que cada día el profesional médico se enfrenta a más trabas, en la que la superespecialización limita nuestro campo de actuación y en la que cada vez

resulta más difícil ver al enfermo como un todo, se hace cada vez más necesaria la búsqueda de la colaboración para asegurar la calidad en la atención al paciente.

Por tal motivo, surge un proyecto de consenso entre dos sociedades que tienen interés en una cuestión común y que hasta este momento habían tratado de afrontar de forma individual. Tanto la Sociedad Valenciana de Reumatología como la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública han aunado esfuerzos para la elaboración de un documento de consenso sobre la vacunación del paciente que está recibiendo tratamiento inmunodepresor o va a iniciarlo.

Los pacientes afectados de enfermedades autoinmunes tienen más riesgo de padecer una infección que la población sana. Este aumento del riesgo se debe por un lado a la propia enfermedad, ya de por sí inmunodepresora, a una resistencia disminuida a las infecciones, conocido como *locus minoris resistentiae* y al cada vez más frecuente tratamiento inmunosupresor al que se ven sometidos.

Todo este aumento en el riesgo de infección conlleva un aumento tanto de la morbilidad como de la mortalidad de los pacientes, de ahí que la toma de conductas preventivas como la vacunación y la quimioprofilaxis sea esencial.

Sin embargo, a pesar de que las vacunas han demostrado ser efectivas en este grupo de pacientes inmunodeprimidos, son una medida hoy en día poco utilizada y se calcula que menos de un 40% de estos pacientes están adecuadamente vacunados. Probablemente sea debido a la falta de concienciación del profesional sanitario y a la infundada desconfianza que las vacunas han motivado en lo que respecta a dos aspectos primordiales como son su seguridad y eficacia clínica. Si hablamos de coste-efectividad, el valor de las vacunas, indicada y administrada adecuadamente, es innegable.

Probablemente en la consulta diaria no seamos conscientes de la magnitud del problema y solo cuando empezamos a medir nos damos cuenta que no son pocos los pacientes que ingresan cada año en nuestros hospitales por patología infecciosa que es, en gran parte, inmunoprevenible.

De todo lo anterior surge la necesidad de la colaboración entre nuestras dos Sociedades, con el objetivo de dilucidar las vacunas que están recomendadas en estos enfermos dependiendo de su situación clínica y los circuitos más apropiados para asegurar el proceso de vacunación. De un consenso como este deben surgir documentos con alto rigor científico y que resulten útiles en el día a día de la atención médica. Una colaboración, a todas luces, necesaria.

Normas de publicación de trabajos

La Revista de la Sociedad Valenciana de Reumatología (Rev. Sociedad Val. Reuma.), es una publicación semestral, orientada para la formación, información y expresión de los socios de la SVR.

La Rev. Sociedad Val. Reuma., puede incluir las siguientes secciones:

1. SECCIÓN DE CONTENIDO CIENTÍFICO:

- Editorial
- Original
- Revisión y puesta al día de la SVR
- Presentación de casos y dificultades
- Cartas al Director
- Galería de imágenes
- Buzón de la evidencia
- Bibliografía comentada
- Herramientas y utilidades para la práctica clínica

2. SECCIÓN DE AGENDA/NOTICIAS:

- Entrevista
- Noticias/Agenda SVR
- Grupos de trabajo. Estudios en marcha
- Buzón del socio
- Biografía. Datos históricos de la SVR
- Consulta jurídica
- Ocio/Cultura/Viajar y Conocer la Comunidad

NORMAS DE PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA DE LA SVR:

1.- Los trabajos serán mecanografiados en español, a doble espacio en hojas DIN-A4 numeradas correlativamente, empleando una sola cara. Se remitirán en soporte informático a la dirección de correo electrónico: revista@svreumatologia.com y copia en papel a la sede de la SVR (Avda de la Plata, nº 20. 46013 Valencia).

2.- En la primera página figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores, seguido por el nombre del Centro de Trabajo. En la esquina inferior derecha figurará el nombre, la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse correspondencia.

3.- Originales: Se refiere a trabajos sobre cualquier campo de la patología reumática. En la segunda hoja figurará un resumen, con un máximo de 200 palabras en español, describiendo los objetivos, metodología, resultados y conclusiones del

trabajo. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. Los apartados que debe incluir son: introducción; pacientes, material y método; resultados; discusión; y bibliografía. La extensión máxima será de 12 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas.

4.- Presentación de Casos Clínicos: En la segunda hoja figurará un resumen del caso, con un máximo de 100 palabras en español. En esta misma hoja se incluirán tres palabras clave, que faciliten la identificación del trabajo, con las mismas características de idioma. A continuación el esquema a seguir incluirá; introducción, descripción del caso y discusión. La bibliografía incluirá un máximo de 15 citas. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. Una vez presentado el caso, se incluirá en formato de tabla o caja, a juicio del autor, las dificultades del caso y tras la discusión del mismo, las llamadas de atención o aprendizaje del mismo.

5.- Cartas al Director: En esta sección se publicarán objeciones o comentarios relativos a artículos o casos clínicos publicados recientemente en la Revista. La extensión máxima será de 2 folios como máximo y se admitirá una figura o una tabla. La bibliografía será de 10 citas como máximo.

6.- Revisión y puesta al día: En este apartado se incluirán en formato de resumen, las charlas de los ponentes invitados, presentadas en las reuniones, Simposium y/o Congresos de la SVR. La extensión máxima será de 5 folios de 30 líneas de 70 pulsaciones, a doble espacio y se admitirán hasta un máximo de 3 figuras y 3 tablas. El autor incluirá un máximo de 5 aspectos relevantes de su revisión, que podrán ser incluidas en el apartado de Conclusiones.

7.- Galería de Imágenes: Se admitirán imágenes sobre cualquier campo de la Reumatología. Se deberá aportar la interpretación de la misma, con una extensión máxima de 100 palabras.

8.- Buzón de la Evidencia: En esta sección se intentará contestar, según la mejor evidencia posible, a preguntas surgidas en la práctica clínica cotidiana. En la estructura de presentación, quedará al inicio de forma clara la formulación de la pregunta. Posteriormente la contestación, en un

máximo de 3 folios, describirá la ruta de búsqueda realizada, los comentarios y conclusiones. Se admitirán un máximo de 20 citas y hasta 2 tablas. Se podrán remitir preguntas con su contestación realizado por alguno de los socios de la SVR, o preguntas a contestar en esta sección mediante el apartado de buzón de socio y ser contestadas por alguno de los socios de la SVR, designado por el Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma.

9.- Herramientas útiles en la asistencia: En este apartado se aceptarán aportaciones de los socios de la SVR, en forma de tablas, formulaciones, árboles de decisión, frases o axiomas clínicos contrastados, etc, que puedan ser de utilidad para la práctica clínica cotidiana. La extensión máxima será de 1 folio.

10.- Bibliografía comentada: A petición del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. y por ser considerados de interés, se publicarán por encargo, comentarios o análisis de trabajos publicados a nivel nacional o internacional. La extensión máxima será de 2 folios.

11.- Grupos de trabajo y Estudios en marcha: Se incluye la publicación de información acerca de los grupos de trabajo, dentro de la SVR, en cualquier aspecto de la patología reumática y de los estudios en fase de realización o en fase de diseño, con el ánimo de aumentar la participación en los mismos.

12.- Buzón del socio: En esta sección se podrán recibir comentarios, ideas y sugerencias de los socios de la SVR, en aspectos referidos a la propia SVR o a la Revista, en cualquiera de sus apartados.

13.- Resto de secciones, quedará a criterio del Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. para su publicación en cada número: entrevista, noticias/agenda, biografía y/o datos históricos de la SVR, consulta jurídica, ocio, conocer la Comunidad Valenciana.

El Comité Editorial de la Rev. Sociedad Val. Reuma. acusará recibo de los trabajos enviados e informará de su aceptación por correo electrónico. Este mismo comité se reserva el derecho a rechazar los trabajos enviados, así como proponer modificaciones en ellos, cuando lo considere necesario.

Las fechas límite para remitir para valorar su publicación en cada número (trabajos, consultas, imágenes, etc), serán: 15 de Junio y 15 de diciembre, de cada año.

Afectación retroorbitaria de la granulomatosis de Wegener

DÍAZ DEL RÍO I, RUEDA CIDA, CAMPOS FERNÁNDEZ C, PASTOR CUBILLO MD, GONZÁLEZ-CRUZ CERVELLERA MI, BELTRÁN CATALÁN E, CALVO CATALÁ J

Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario - Avda. Tres Cruces, 1 - 46014 Valencia

✉ calvo_gav@gva.es

RESUMEN

La granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente y que clásicamente presenta una tríada clínica clásica: afectación de vías respiratorias superior, inferior y renal, pero al tratarse de una vasculitis de pequeño vaso puede afectar a diversos órganos.

La afectación del ojo, órbita o estructuras anexas al ojo ocurre en el 50%

de los casos. La proptosis por la ocupación del espacio retroorbitario por granulomas, es la manifestación menos frecuente pero la más específica. Presentamos dos casos con afectación retroorbitaria por granulomatosis de Wegener, diagnosticándose el primer caso por el estudio anatómopatológico y el segundo por criterios clínicos.

Palabras clave: granulomatosis de Wegener, lesión retroorbitaria.

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis de Wegener (GW) tiene una incidencia que se estima en 0,4/100.000 habitantes, generalmente en personas de mediana edad y siendo algo más frecuente en hombres (2:1)¹.

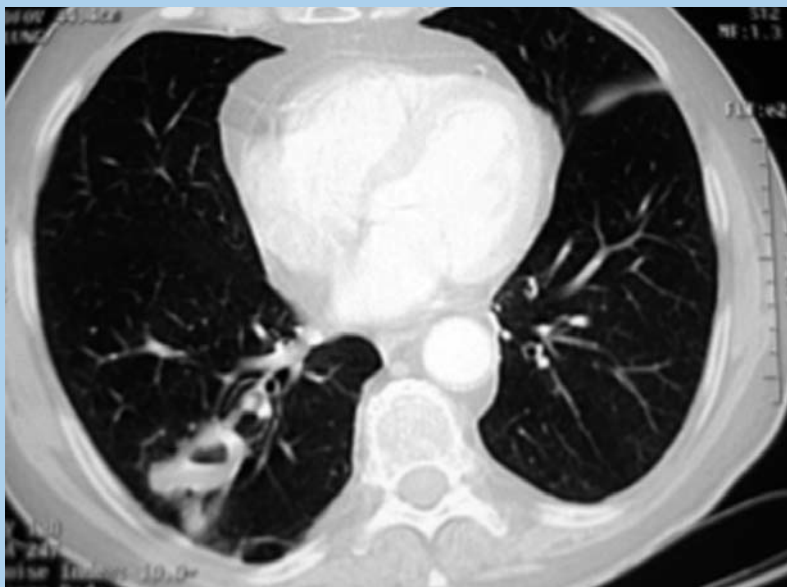
La tríada clínica clásica incluye afectación de vías respiratorias superiores, inferiores y renal, pero al tratarse de una vasculitis de pequeño vaso puede afectar a diversos órganos. Cuando debuta con afectación de órganos distintos a la tríada clásica, puede retrasarse el diagnóstico² y con ello el inicio del tratamiento que además suele tener unos resultados excelentes^{3,4}.

La afectación del ojo, órbita o estructuras anexas al ojo ocurre en el 50% de los casos y, en ocasiones, es la única manifestación de la enfermedad. Se manifiesta desde una simple conjuntivitis hasta proptosis debido a la ocupación del espacio retroorbitario por granulomas, siendo esto último lo menos frecuente pero más específico^{5,6,7,8,9}.

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes atendidos en

FIGURA 1

INFILTRADOS CAVITADOS EN PULMÓN DERECHO



el Servicio de Reumatología del Hospital General de Valencia en el periodo de 2000-2012 con afectación del espacio retroorbi-

tario debido a la formación de granulomas por GW. De los trece casos de GW constatados en estos años, tres presentaron afec-

FIGURA 2

AFECTACIÓN DE PARES CRANEALES

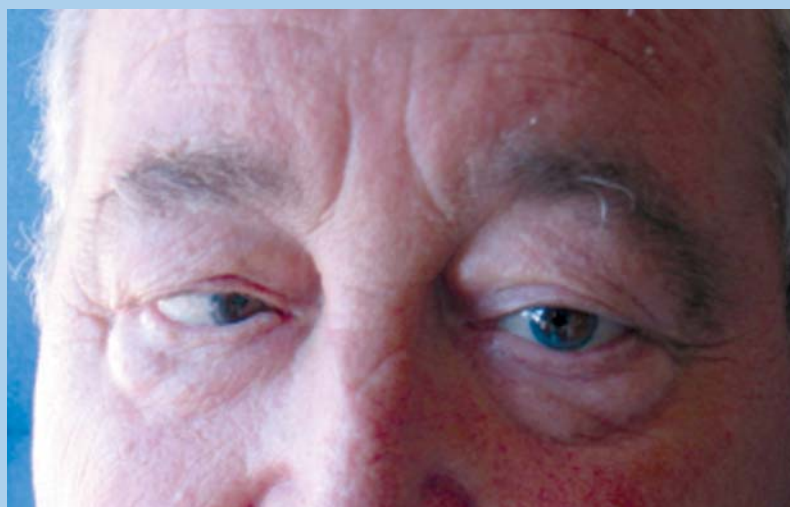


FIGURA 3

TAC CEREBRAL Y DE ÓRBITA: PROPTOSIS DEL OJO IZQUIERDO, OCUPACIÓN DE SENOS NAALES IZQ.



de imagen efectuado. Un mes más tarde, ante cuadro de afectación respiratoria con disnea, tos y fiebre, ingresa en nuestro servicio, evidenciándose infiltrados cavitados en pulmón derecho (Figura 1), siendo el resultado histológico (fibros-broncoscopia) compatible con afectación pulmonar GW. Ese mismo año acude a urgencias por pérdida aguda de visión del ojo izquierdo con afectación de los pares craneales II, III, IV y VI (Figura 2). Se realiza TAC cerebral y de órbita: proptosis del ojo izquierdo, ocupación de senos nasales del mismo lado que sugieren lesión infiltrativa en ápex de la órbita (Figura 3), sospechando infiltración granulomatosa e iniciando tratamiento con CF oral (50 mg cada 12 horas) y prednisona (1 mg/Kg/día). Se redujo la CF hasta suspender su uso y mantuvimos prednisona a dosis de 30 mg/día. En 2008 se detecta insuficiencia renal crónica estadio 3. En 2010, manteniendo 30 mg de prednisona, presenta sintomatología compatible con mononeuritis múltiple en las cuatro extremidades de predominio en miembros inferiores que se confirma con electromiograma: afectación inclusive de la fibra sensitiva fina autonómica con distribución generalizada. Ese mismo año presenta episodio de encefalitis en el contexto de empeoramiento de la vasculitis con infección de vías respiratorias bajas requiriendo ingreso y falleciendo por shock séptico.

Caso clínico 2

Mujer que a los 44 años, en 2009 inicia cuadro de poliartralgias y artritis de grandes y pequeñas articulaciones simétricas, con cuadro constitucional asociado. Esta sintomatología persiste durante 20 meses, tratándose con antiinflamatorios. En enero de 2011 presenta amaurosis aguda establecida de ojo derecho, detectándose en RMN de órbita, componente de partes blandas con incremento del tamaño del musculo recto lateral inferior y medial sugerente de pseudotumor inflamatorio orbitario, tratando con corticoides que se suspenden al estar estable la sintomatología.

En diciembre de ese mismo año, pre-

tación ocular y dos de ellos, lesiones retro-oculares. Recogemos las características y analizamos las pruebas (diagnósticas o de control evolutivo) realizadas, los tratamientos recibidos y su evolución.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Varón de 67 años con rinorrea sanguinolenta diagnosticado en 2004 de GW tras

biopsia nasal. Amputación de falanges digitales del 4º y 5º dedos mano derecha por isquemia y necrosis. ANCA+. Se inicia tratamiento con corticoides y ciclofosfamida (CF) oral, quedando el paciente asintomático. Se reduce paulatinamente la CF, dejando deflazacort como tratamiento de mantenimiento. En 2007 presentó una crisis focal motora, existiendo infartos lacunares en estudio

senta hemoptisis moderada junto con anemia microcítica ferropénica y positividad de p-ANCA. En TAC toracoabdominal, se evidencian numerosas adenopatías diseminadas e inespecíficas de tamaño inferior a 1 cm. En marzo de 2012, ante un cuadro de insuficiencia respiratoria, se inicia tratamiento con prednisona (1 mg/Kg/día), realizando biopsia pulmonar que muestra neumonía intersticial descamativa. No se pueden reducir los corticoides por reaparición de la clínica respiratoria. En noviembre de 2012 es remitida a nuestro servicio, donde se evidencia nariz “en silla de montar” (Figura 4) y rinorrea sanguinolenta, efectuando biopsia que muestra rinitis ulcerada sin cambios inflamatorios específicos en los vasos. En ese momento analíticamente destaca: p-ANCA+, VSG 120 mmHg y 25 hematíes por campo en sedimento urinario. Con el diagnóstico de GW, se añadió ciclofosfamida al tratamiento (un primer bolo iv de 1 gr y posteriormente con 500 mg cada mes hasta un total de seis infusiones). En RMN maxilofacial de control se constata el pseudotumor orbitario ya conocido, en fase inflamatoria aguda, junto con engrosamiento de las celdillas etmoidales y del seno maxilar derecho (Figura 5). Debido a que las biopsias previas (pulmón, piel y fosa nasal) mostraron resultados no concluyentes efectuamos biopsia muscular y de nervio sural, sin evidenciar tampoco lesiones de vasculitis. Actualmente, continuamos el tratamiento con 10 mg de PDN y completaremos hasta seis infusiones de CF, con resultado positivo, permaneciendo la paciente asintomática en estos momentos.

DISCUSIÓN

La GW es una enfermedad de baja frecuencia de aparición que puede afectar a cualquier zona del organismo. El diagnóstico se retrasa cuando la afectación no es en las zonas habituales¹.

La afectación del ojo, órbita o estructuras anexas al ojo ocurre en el 50% de

los casos y, en ocasiones, es la única manifestación de la enfermedad. Se manifiesta en forma de conjuntivitis, uveítis, afectación del nervio óptico, oclusión de arterias retinianas o proptosis debido a la ocupación del espacio retroorbitario por granulomas, siendo esto último lo menos frecuente pero más específico^{5,7}.

En el primer caso, la afectación ocular fue posterior al diagnóstico de GW, pero en el segundo caso, al no tener resultados histológicos compatibles e iniciar la clínica de forma más inespecífica (artralgias y posterior clínica oftalmológica), el diagnóstico se retrasó en varios años, siendo importante la deformidad nasal “en silla de montar” para llegar al mismo. Ambos pacientes cumplen criterios diagnósticos de la GW según la *American Collage of Rheumatology*¹⁰.

Debido a que la clínica es similar a la producida por procesos de otras etiologías como la neoplásica, infecciosa o inflamatoria, es de especial importancia pensar en esta enfermedad para poder llegar al diagnóstico. La alta frecuencia de la afectación ocular de la GW hace que deba estar siempre incluida en el diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas oculares aislados o con pseudotumor orbitario.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fonollosa V, Vilardell M. Granulomatosis de Wegener. Med Clin (Barc) 1992;99:57-59.
- 2.- Sánchez Ballester E, Lostaunau Costa G, Calvo Catalá J, Campos Fernández J, González-Cruz MI. Enfermedad de Wegener de presentación atípica. Revista de la SV Reumatología, 2011; 4(2):32-34.
- 3.- Fauci AS, et al. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Clinical review. Ann Intern Med 1983;98:76-85.
- 4.- Michet CJ. Epidemiology of vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:263.
- 5.- Frank P Fechner, et al. Wegener's Granulomatosis of the Orbit: A Clinicopathological Study of 15 Patients. The Laryngoscope, 112:1945-1950, 2002.
- 6.- Harper SL, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. J. Rheumatol, 2001 May;28 (5):1025-32.
- 7.- Haynes BF, et al. The ocular manifestations

FIGURA 4

NARIZ “EN SILLA DE MONTAR”



FIGURA 5

PSEUDOTUMOR ORBITARIO CON ENGROSAMIENTO DE LAS CELDILLAS ETMOIDALES Y DEL SENO MAXILAR DERECHO



of Wegener's granulomatosis: fifteen years experience and review of the literature. Am J Med 1977;63:131-141.

8.- Woo TL, et al. Australasian orbital and adnexal Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 2001;108:1535-1543.

9.- Bullen CL, et al. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 1983;90:279-290.

10.- Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-1107.

Fármacos anti-TNF α en enfermedades sistémicas asociables a uveítis

BELTRÁN CATALÁN E¹, MARTÍNEZ-COSTA PÉREZ L²

¹Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

²Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

Correspondencia: Dra. Emma Beltrán Catalán - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Consorcio Hospital General Universitario de Valencia - Avda. Tres Cruces, 2 - 46014 Valencia

✉ ebeltran76@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas con una base fisiopatológica común. Presentan una amplia diversidad en sus manifestaciones, pudiendo afectar a varios órganos y sistemas con una intensidad variable e individual en cada paciente. Por este motivo, son consideradas de difícil diagnóstico, clasificación y tratamiento. Se han elaborado unos criterios de clasificación internacionales, que como su nombre indica, nos ayudan a clasificar a estos pacientes definiendo unos perfiles clínico/inmunológicos, pero a veces, resultan insuficientes en la vertiente del diagnóstico. La manifestación clínica inicial de estas enfermedades es variada y variable, y únicamente un profundo conocimiento de este tipo de patologías por parte de los distintos especialistas implicados, y un alto grado de alerta nos permitirán realizar un diagnóstico precoz de estos enfermos, que con seguridad conducirá a un mejor pronóstico evolutivo. Estas enfermedades suponen para nosotros día a día retos diagnóstico-terapéuticos y conllevan en muchas ocasiones decisiones terapéuticas arriesgadas y difíciles. Por este motivo, en muchos centros existen unidades multidisciplinarias con el objetivo de facilitar la clasificación y el diagnóstico de estos pacientes, así como el tratamiento y abordaje integral de sus manifestaciones clínicas.

La afección ocular se puede considerar en ocasiones como una complica-

ción de la enfermedad sistémica, o bien puede ser una de las primeras manifestaciones de una enfermedad sin diagnosticar. La inflamación del tracto uveal (en forma de uveítis anterior, intermedia o posterior) es una manifestación oftálmica relativamente frecuente de algunas enfermedades autoinmunes sistémicas. De hecho, la inflamación asociada a enfermedad sistémica puede afectar a la práctica totalidad de las estructuras oculares, órbita y anejos de forma unilateral o bilateral.

En los últimos años, han aparecido nuevas moléculas y terapias biológicas con indicación para el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas, cutáneas y digestivas, que también han sido utilizadas fuera de indicación terapéutica con éxito en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas¹. Desafortunadamente, estos buenos resultados clínicos no han sido corroborados mediante ensayos de calidad. Un reciente meta-análisis realizado por Pato E et al, otorga un grado de recomendación C con nivel de evidencia 4 para el tratamiento de uveítis no infecciosas con infliximab y adalimumab².

ESPONDILIOARTRITIS

Los pacientes con espondilitis anquilosante (EA), artritis psoriásica, artritis reactiva y enfermedad inflamatoria intestinal pueden presentar inflamación ocular, generalmente en forma de uveítis anterior aguda (UAA) unilateral, alternante y recidivante. En pacientes con psoriasis está descrita la presencia

de UAA bilateral. La enfermedad sistémica que se asocia con mayor frecuencia a la presencia de uveítis es la EA. La mitad de los pacientes que desarrollan una UAA son HLA-B27 positivos. La uveítis UAA aparece hasta en un 40% de los pacientes con EA y artritis reactiva a lo largo de la evolución de su enfermedad. Puesto que se presenta en forma de brotes más o menos frecuentes de uveítis anterior, se recomienda el tratamiento de cada episodio mediante corticosteroides tópicos. La aparición de más de tres brotes de UAA al año justifica subir un peldaño terapéutico mediante el uso de Salazopirina o Metotrexato. Sin embargo, los fármacos anti-TNF han supuesto un gran avance en el tratamiento de la enfermedad sistémica axial, en la que los medicamentos inmunomoduladores son poco eficaces. En los pacientes afectados de EA en tratamiento con anti-TNF se ha objetivado una menor incidencia de episodios de uveítis^{3,4}. Existen escasas indicaciones para administrar fármacos biológicos únicamente por la enfermedad ocular en la EA. Entre ellas, se encontrarían la presencia de múltiples episodios de edema macular inflamatorio, la afección del polo posterior, la cronificación de las uveítis anteriores o la aparición de múltiples brotes poco separados en el tiempo. La reducción del número de brotes con el uso de adalimumab parece ser mayor si el paciente presenta uveítis anterior activa en el inicio del tratamiento, y menor si existe una historia previa de uveítis crónica⁵.

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Los fármacos anti-TNF se han mostrado eficaces tanto en la artritis idiopática juvenil como en la uveítis asociada a artritis psoriásica en niños^{6,7,8}. La tasa de eficacia a corto y medio plazo parece ser similar entre infliximab y adalimumab (70-80%)⁹⁻¹¹. En los niños, el adalimumab está siendo ampliamente utilizado debido a que se trata de un fármaco humanizado y a que se administra por vía subcutánea.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis ocular es una entidad probablemente infradiagnosticada. Se cree que muchas uveítis clasificadas como "idiopáticas" son en realidad sarcoidosis con pocas o ninguna manifestación extraocular. La sarcoidosis es la segunda causa más frecuente de enfermedad sistémica asociada a uveítis en Norteamérica, tras la EA¹². Con frecuencia, la manifestación inicial de una sarcoidosis es ocular. La incidencia de uveítis posterior en los enfermos con sarcoidosis llega hasta el 30% de los casos, y probablemente es aún mayor para las uveítis anteriores, en las cuales hay un aumento de TNF intracelular a partir de linfocitos T¹³. La vasculitis retiniana es una característica importante de la sarcoidosis, aunque la vasculitis sistémica no es típica de esta enfermedad.

La producción de TNF α , la activación de macrófagos y la presencia de un infiltrado de células CD4+T activadas es crucial en la patogénesis de la formación de granulomas y la afección multiorgánica en la sarcoidosis¹⁴. El infliximab, se ha recomendado como primera opción terapéutica en los casos de sarcoidosis pulmonar severa o refractaria^{15,1}, y probablemente es también efectivo en la sarcoidosis ocular, aunque, en este caso la evidencia se limita a casos aislados en series de pacientes¹⁶⁻¹⁸. Existe un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo sobre la eficacia del etanercept en la sarcoidosis ocular crónica¹⁹ en el cual se concluye que el etanercept no fue superior al placebo. El infliximab y el adalimumab²⁰⁻²² sí que se han mostrado eficaces el tratamiento de

la sarcoidosis multisistémica y refractaria, al menos en estudios de series de casos prospectivas y en estudios abiertos reducidos.

Paradójicamente, se han descrito 38 casos de sarcoidosis inducida por la administración de fármacos anti-TNF, de los cuales, 3 tenían afección ocular¹. Se ha estimado en un 0,04% la prevalencia de sarcoidosis inducida por anti-TNF α ²³.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

La enfermedad de Behçet se caracteriza por la aparición de episodios recurrentes y remitentes de uveítis y manifestaciones mucocutáneas fundamentalmente. Aunque en su evolución, también puede presentar manifestaciones musculoesqueléticas, neurológicas, gastrointestinales, vasculares y respiratorias. En esta enfermedad, se ha objetivado un incremento de los niveles de TNF α , y citoquinas. El infliximab, ha demostrado gran eficacia en la enfermedad de Behçet mucocutánea. La afección ocular es frecuente, en ocasiones agresiva, y se ha considerado clásicamente un criterio mayor de diagnóstico. En muchos casos, la aparición de una uveítis posterior con vasculitis oclusiva (Figura 1) condiciona un cambio terapéutico en estos pacientes. La EULAR (European League Against Rheumatism) ha elaborado unas directrices para el tratamiento de la enfermedad de Behçet basadas en el consenso de un comité de expertos y una revisión sistemática de la literatura²⁴. Se considera que la enfermedad de Behçet ocular debe tratarse con azatioprina y corticosteroides sistémicos como primera opción terapéutica. En los casos refractarios, se recomienda asociar azatioprina con infliximab o bien con ciclosporina. Una consideración de interés es la mayor rapidez de acción de la terapia endovenosa con infliximab frente a ciclosporina (Figura 2). En caso de utilizarse este último fármaco, aconsejan asociar corticoides a dosis altas puesto que tarda semanas en producir un efecto terapéutico. Se propone el interferón α endovenoso como alternativa terapéutica a estos regímenes. Éste no

debe asociarse nunca a azatioprina por existir un riesgo elevado de mielosupresión.

En un reciente análisis sobre el uso de anti-TNF α en la enfermedad de Behçet²⁵ se encontraron 88 artículos sobre el uso de infliximab, 12 sobre etanercept y 13 sobre adalimumab. En un 89% de los casos el infliximab produjo una respuesta mantenida en el tiempo, con reducción o desaparición de recurrencias de uveítis. Los 3 estudios prospectivos, abiertos y controlados sobre los efectos a largo plazo de las infusiones intravenosas repetidas de infliximab concluyen que se consigue la prevención de las recurrencias, el mantenimiento de la agudeza visual y la reducción de la terapia inmunosupresora. La asociación de infliximab con metotrexato, azatioprina o ciclosporina parece ser más eficaz que la monoterapia.

Todos los estudios que se localizaron sobre adalimumab y etanercept eran series de casos retrospectivos. La remisión de la enfermedad se consiguió en todos los casos publicados para adalimumab y en más de un 50% de los de etanercept.

Como conclusión, aunque se requerirían más estudios prospectivos y controlados, los anti-TNF α parecen ser eficaces en el tratamiento de las manifestaciones oculares asociadas a la enfermedad de Behçet.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIABLES A PATOLOGÍA DE CORNEA Y ESCLERA

La mitad de los pacientes que padecen escleritis son diagnosticados de una enfermedad sistémica. Las enfermedades autoinmunes asociadas con mayor frecuencia a escleritis son, la artritis reumatoide, las vasculitis sistémicas, el lupus, la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de Cogan y la policondritis recidivante.

El bloqueo del TNF α se muestra como una terapia prometedora en las escleritis no infecciosas refractarias al tratamiento convencional, tanto en los casos puramente oculares como sobre todo en las escleritis asociadas a enfer-

FIGURA 1

VASCULITIS OCLUSIVA EN UN CASO DE ENFERMEDAD DE BEHÇET



FIGURA 2

2.1. SE OBSERVAN 2 FOCOS DE RETINITIS SUPERIORES EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE BEHÇET



2.2. REMISIÓN TRAS LA PRIMERA INFUSIÓN DE INFILIXIMAB



medad sistémica^{16,26}. La artritis reumatoide evolucionada es la enfermedad sistémica que con mayor frecuencia se asocia a escleritis, seguida probablemente por la granulomatosis con poliangeítis (Wegener) en la que puede presentarse como manifestación inicial (Figura 3). Los anticuerpos monoclonales contra el TNF α son los fármacos más utilizados en los pacientes afectados de escleritis asociada a artritis reumatoide. En las vasculitis asociadas a ANCA, el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido al CD20 de los linfocitos B, parece tener una mayor eficacia al inducir respuesta y mantener la remisión clínica^{1,27}.

Policondritis recidivante

La policondritis recidivante es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por episodios inflamatorios del tejido cartilaginoso. Entre sus manifestaciones clínicas puede asociar artritis, manifestaciones oculares y audiovestibulares, cardiovasculares, renales, dermatológicas y neurológicas. Los brotes de inflamación pueden conllevar una destrucción permanente de las estructuras afectas. Con cierta frecuencia puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus, la artritis reumatoide y el Síndrome de Sjögren y a vasculitis como la granulomatosis con poliangeítis (Wegener), la panarteritis nodosa y la enfermedad de Behçet. La asociación de policondritis recidivante y enfermedad de Behçet se denomina síndrome MAGIC (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage). En la policondritis recidivante las manifestaciones oculares pueden aparecer hasta en un 65% de los casos, e incluyen proptosis, edema de párpados, epiescleritis, escleritis, parálisis de músculos extraoculares, conjuntivitis, infiltrados corneales, queratitis ulcerativa periférica, uveítis anterior, desprendimiento exudativo de la retina y neuritis óptica²⁸. En una revisión sistemática recientemente publicada sobre el uso de anti-TNF para policondritis recidivante se localizaron 30 artículos, todos ellos sobre series de casos o casos aislados. En 43 pacientes se había utilizado anti-TNF α (31 infliximab, 8 etanercept y 4 adalimumab), en 11 rituximab, en 5 anakinra, en 2 tocilizumab y en 1 abatacept. Los fármacos biológicos fueron efectivos en 27 pacientes, parcialmente efectivos en 5 y no efectivos en 29 pacientes²⁹. La experiencia es, por tanto, limitada, precisándose estudios aleatorizados y controlados para definir sus indicaciones y eficacia.

Síndrome de Cogan

El síndrome de Cogan es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido caracterizado por queratitis intersticial no infecciosa, escleritis y déficit vestibuloauditivo. Puede asociar aortitis y vasculitis sistémica. El infliximab se ha utilizado en algunos casos aislados reportados en la literatura^{30,31}.

Vasculitis sistémicas

Las vasculitis sistémicas en raras ocasiones asocian vasculitis retiniana, siendo por el contrario frecuente que a nivel ocular produzcan escleritis y patología corneal periférica. Se clasifi-

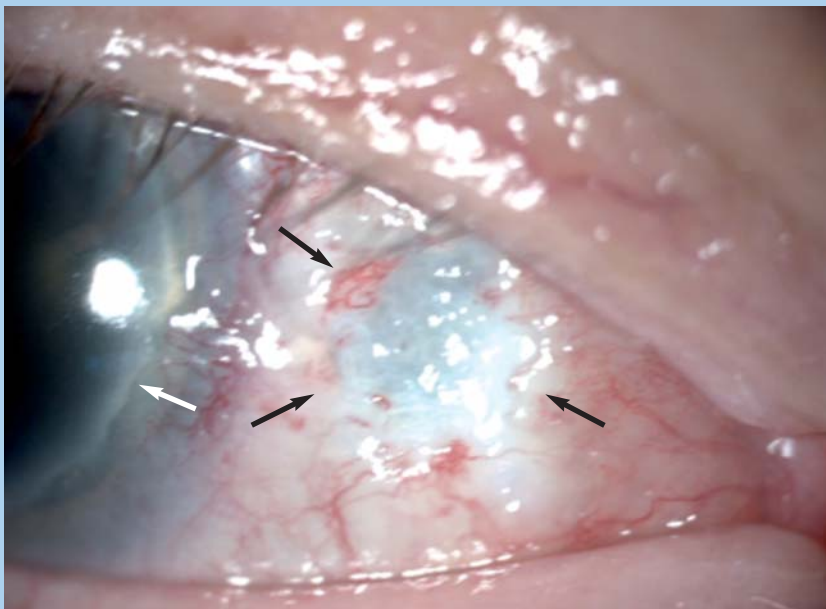
can según el tamaño del vaso afecto en vasculitis de vaso pequeño, mediano y grande. Las vasculitis de vaso pequeño asociadas a ANCA incluyen la granulomatosis con poliangeítis (Wegener), el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeítis microscópica. Todas ellas pueden asociar en mayor o menor grado escleritis, queratitis ulcerativa periférica, iridociclitis, vasculitis retiniana y afección de órbita y vías lagrimales.

Las vasculitis de vaso mediano y grande incluyen la arteritis de células gigantes (ACG), la arteritis de Takayasu, la poliarteritis nodosa y la enfermedad de Kawasaki. La arteritis de Takayasu produce sobre todo un síndrome de isquemia ocular. La poliarteritis nodosa no suele asociarse con manifestaciones oculares, aunque raramente se han descrito síndrome de isquemia ocular, infartos coroideos y escleritis. La arteritis de células gigantes o arteritis de la temporal es una entidad diagnosticada con frecuencia por sus manifestaciones oculares en forma sobre todo de neuropatía óptico-isquémica anterior. La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda multisistémica que afecta generalmente a niños menores de 5 años. Se caracteriza por una inflamación predominante de las arterias de mediano tamaño complicada en ocasiones con la presencia de aneurismas coronarios. La conjuntivitis no purulenta bilateral, predominantemente en conjuntiva bulbar, sin fotofobia ni dolor ocular, se presenta precozmente y es uno de los criterios iniciales de diagnóstico. En un porcentaje elevado de pacientes se detecta una uveítis anterior como síntoma asociado.

Los anti-TNF α pudieran tener un papel en el tratamiento de la arteritis de Takayasu refractaria o de difícil manejo contribuyendo a la remisión y a la reducción de la dosis de corticoides como se describe en estas series de casos de pacientes en tratamiento con infliximab y etanercept^{32,33}. Sin embargo, se considera que los anti-TNF α no son efectivos como ahorradores de corticoides o para prevenir recidivas en la arteritis de células gigantes. Hoffman et al.³⁴ describen en un ensayo randomiza-

FIGURA 3

ESCLERITIS NECROTIZANTE (FLECHAS NEGRAS) Y ADELGAZAMIENTO CORNEAL PERIFÉRICO (FLECHA BLANCA) EN UN PACIENTE AFECTO DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (WEGENER)



do y controlado con 44 pacientes con (ACG) que el tratamiento adyuvante con infliximab no ayuda a la reducción de la dosis de corticoides sistémicos ni disminuye las recidivas comparado con el corticoide en monoterapia y pauta descendente durante 6 meses. Martínez-Taboada et al.³⁵ utilizan tratamiento adyuvante con etanercept en 17 pacientes con ACG en un estudio doble ciego controlado con placebo y concluyen que no existen diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la posibilidad de retirar los corticoides después de un año. Por tanto por el momento podemos afirmar que no existe evidencia para el uso de anti-TNF α en el tratamiento de la ACG. En el caso de la enfermedad de Kawasaki, existe información de que el infliximab puede ser usado como una alternativa a la gammaglobulina por vía intravenosa en pacientes sin respuesta a una primera dosis de ésta. En el momento actual y con los estudios de los que se dispone no se puede recomendar el uso de anti-TNF- α en las vasculitis sistémicas asociadas a ANCA³⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6):345-364.
- 2.- Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, Carmona L; Uveitis Working Group from Spanish Society of Rheumatology. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011 Feb;40(4):314-23.
- 3.- Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2447-2451.
- 4.- Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1631-1634.
- 5.- Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 2009 May;68(5):696-701.
- 6.- Ardoín SP, Kredich D, Rabinovich E, et al. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up. *Am J Ophthalmol* 2007;144(6):844-849.e1.

- 7.- Foeldvari I, Nielsen S, Kummerle-Deschner J, et al. Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to secondline agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol* 2007;34(5):1146-1150.
- 8.- Gallagher M, Quinones K, Cervantes-Castaneda RA, et al. Biological response modifier therapy for refractory childhood uveitis. *Br J Ophthalmol* 2007 Oct; 91(10):1341-1344.
- 9.- Saurenmann RK, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrell PN, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Tumour Necrosis Factor {Alpha} Inhibitors in the Treatment of Childhood Uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug; 45(8):982-989.
- 10.- Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006;149(4):572-575.
- 11.- Biester, S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007;91(3):319-324.
- 12.- Gary S. Firestein, MD, Ralph C. Budd, MD, Edward D. Harris, Jr., MD, Iain B. McInnes, Shaun Ruddy, MD, John S. Sargent, MD. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th Edition. Elsevier Mosby Saunders ISBN: 978-1-4160-3285-4.
- 13.- Murphy CC, Duncan L, Forrester JV, et al. Systemic CD4+ T cell phenotype and activation status in intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004 Mar;88(3):412-416.
- 14.- Ziegenhagen MW, Muller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med* 2003;253(1):18-30.
- 15.- Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):795-802.
- 16.- Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, et al. Tumor necrosis factor [alpha] blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004;111(2):352-356.
- 17.- Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005 Jul;123(7):903-912.
- 18.- Cruz BA, Reis DD, Araujo CA; Minas Gerais Vasculitis Study Group. Refractory retinal vasculitis due to sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Rheumatol Int*. 2007 Oct;27(12):1181-3. Epub 2007 May 23.
- 19.- Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005; 128:1062-47.
- 20.- Croft AP, Situnayake D, Khair O, Giovanni G, Carruthers D, Sivaguru A, Gordon C. Refractory multisystem sarcoidosis responding to infliximab therapy. *Clin Rheumatol* 2012 Jan 17.
- 21.- Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011 Nov 27.
- 22.- Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005 Mar;127(3):1064-71.
- 23.- Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E, et al. Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48: 883-6.
- 24.- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Köster I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H; EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008 Dec;67(12):1656-62.
- 25.- Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011 Aug;41(1):61-70.
- 26.- Doctor P, Sultan A, Syed S, Christen W, Bhat P, Foster CS. Infliximab for the treatment of refractory scleritis. *Br J Ophthalmol* 2010 May;94(5):579-83. Epub 2009 Dec 2.
- 27.- de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Détrée F, Gayraud M, Khellaf M, Penalba C, Legallicier B, Mouthon L, Guillevin L. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011 Jan-Feb;29(1 Suppl 64):S63-71.
- 28.- Yoo JH, Chodosh J, Dana R. Relapsing polychondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management, and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2011 Jul-Sep;26(4-5):261-9.
- 29.- Kemta Lekpa F, Kraus VB, Chevalier X. Biologics in Relapsing Polychondritis: A Literature Review. *Semin Arthritis Rheum* 2011 Nov 7.
- 30.- Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF-alpha blockers. *Rheumatol Int* 2007 Mar;27(5):493-5.
- 31.- Beccastrini E, Emmi G, Squatrito D, Vannuchi P, Emmi L. Infliximab and Cogan's syndrome. *Clin Otolaryngol* 2010 Oct;35(5):441-2.
- 32.- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Antitumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-2304.
- 33.- Molloy ES, Langford CA, Clark TM, et al. Antitumor necrosis factor therapy in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-1569.
- 34.- Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:621-630.
- 35.- Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, Carreño L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008;67:625-630.
- 36.- Díaz-Orta MA, Rojas-Serrano J. [Biologic therapies in the systemic vasculitides]. *Reumatol Clin* 2011 Dec;7 Suppl 3:S33-6.

Nefropatía IgA y enfermedades reumáticas.

Revisión de la literatura a propósito de un caso

MONTOMOLI M¹, DE LA MORENA BARRIO I², ÁVILA BERNABÉU A¹, OLLER RODRÍGUEZ JE², VICENS BERNABÉU E², YBÁÑEZ GARCÍA D², VALLS PASCUAL E², MARTÍNEZ FERRER A², FECED OLMOS C², ROBUSTILLO VILLARINO M², VIZCAÍNO CASTILLO B¹, SERRATO VILLALBA A¹, ALEGRE SANCHO JJ²

¹Servicio de Nefrología

²Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia

Correspondencia: Dr. Juan José Alegre Sancho - Sección Reumatología - Hospital Dr. Pesset - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ alegre_juasan@gva.es

INTRODUCCIÓN

La práctica rutinaria de un sedimento de orina forma parte del protocolo de monitorización de ciertas patologías, como el Lupus Eritematoso Sistémico. La necesidad y periodicidad de esta determinación está menos clara en otras patologías articulares inflamatorias como la Artritis Reumatoide (AR) o las Espondiloartropatías. Recientemente se ha publicado una revisión de la Nefropatía IgA en la que se repasa, entre otros aspectos, su asociación a patología reumática¹. A continuación, presentamos un caso clínico ilustrativo y procedemos a realizar una revisión de esta patología y de su impacto en el conjunto de las enfermedades reumáticas.

CASO

Paciente varón de 18 años controlado en nuestras consultas de Reumatología por una Espondiloartropatía indiferenciada HLA B27 positiva, con afección exclusivamente periférica en forma de una oligoartritis-entesis con afección de miembros inferiores. El cuadro se inició con una monoartritis de tobillo, con afección aditiva posterior del tobillo contralateral, tenosinovitis de tibial posterior y peroneos, y entesis aquilea. La clínica se inició tras un cuadro autolimitado de diarreas acuosas sin productos patológicos. En la anamnesis dirigida no destacó ningún otro antecedente personal ni familiar de significación, ni se evidenciaron lesiones sugestivas de psoriasis en la exploración física. Analíticamente destacaba una elevación de reactantes de fase

aguda y el HLA B27 fue positivo. El resto de analítica con FR, anti-CCP, ANA, bioquímica completa, hemograma y coagulación no mostraron hallazgos de significación. En el sedimento de orina se identificó una microhematuria, siendo el resto de sedimento normal. El estudio analítico se completó con un cultivo de líquido sinovial y serologías de artritis reactivas, que fueron todos negativos. Las radiografías de ambos pies, sacroilíacas y tórax fueron, igualmente, normales. Las pruebas de Mantoux y Booster también fueron negativas. Ante el fracaso del tratamiento inicial con AINE, se inició tratamiento con glucocorticoides orales y Metotrexato en escalada rápida hasta 20 mg semanales, consiguiendo la remisión del cuadro. A pesar de la normalización analítica, ha persistido la microhematuria aislada con normalidad de la función renal y sin evidencia clínica de HTA. En una ocasión se solicitó un estudio en orina de 24 h, en la que detectó una proteinuria de 160 mg/24 h. La ecografía renal fue normal. Valorado por Nefrología, se solicitaron niveles plasmáticos de IgA que fueron de 527 mg/dl (RN: 70-400). Se completó el estudio con la determinación de ANCA y crioglobulinas, que fueron negativas. De momento, sigue controles simultáneos por Nefrología, con la sospecha de Nefropatía IgA en relación con su Espondiloartropatía. Hasta la fecha, la presentación clínica y la evolución de la misma no han hecho necesaria la práctica de una biopsia renal de confirmación.

NEFROPATÍA IgA

Epidemiología

La nefropatía IgA es la glomerulonefritis primaria más común. Su verdadera prevalencia, sin embargo, es desconocida, y los datos disponibles en la literatura son muy variables. Ello es debido a la variabilidad en la indicación de biopsia renal, necesaria para la confirmación diagnóstica, y a la práctica rutinaria a toda la población de sedimentos urinarios seriados en algunos países, lo que incrementa su detección precoz en los mismos². Cabe destacar que el hallazgo de depósitos de IgA en la biopsia renal puede darse hasta en un 3-16% de la población sin padecer la enfermedad^{3,4}. Su prevalencia es más elevada en población asiática y caucásica, siendo menos frecuente en la raza negra. Afecta con mayor frecuencia a varones (relación 2:1) y, a pesar de que puede debutar a cualquier edad, es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida^{5,6}. La incidencia anual en España, según el Registro Nacional de Glomerulonefritis, se estima en 6-7 casos por millón de habitantes.

Etiopatogenia

La nefropatía IgA es considerada una enfermedad sistémica en base, principalmente, a dos hechos: 1) recidiva de la misma tras el trasplante renal, y 2) resolución del daño renal tras trasplante de un riñón afecto a pacientes sanos⁷. En apoyo a la teoría de la enfermedad sistémica se encuentra su similitud con la patogenia de la púrpura de Henoch-Schonlein (H-

S), con la que comparte lesiones histológicas y ciertos rasgos, como son la presencia de IgA1 deficitaria en la glicosilación, la activación de la vía alternativa del complemento y la aparición de anticuerpos específicos. Se han descrito, incluso, casos de gemelos monocigotos donde uno estaba afecto de Nefropatía IgA y otro de púrpura de H-S⁸.

La hipótesis más aceptada como mecanismo patogénico se basa en la existencia de una deficiencia en la glicosilación de IgA, subtipo 1, tanto a nivel de las mucosas como en la médula ósea⁹. Estas IgA1 ven expuesto su extremo N-acetilgalactosamina terminal, que contiene epítopos con secuencias similares a los contenidos en ciertos virus y bacterias, como son el citomegalovirus, el Haemophilus parainfluenzae, el Staphylococcus aureus y el Toxoplasma^{10,11}. Por mecanismos de mimetismo molecular se formarían anticuerpos de la clase IgG e IgA contra estos fragmentos, con la subsiguiente formación de inmunocomplejos¹². Estos inmunocomplejos se depositarían en el mesangio renal y estimularían su proliferación mediante la activación de dos mediadores distintos: el CD71, como inductor de la activación de la célula mesangial, y el RR Fc alfa linfomonocitario, como mediador de la infiltración intersticial¹³⁻¹⁶. El acúmulo de estos inmunocomplejos se vería potenciado por un aclaramiento insuficiente de los mismos.

Se han investigado posibles factores genéticos asociados al desarrollo de la enfermedad y se ha descrito su asociación con cinco locus en los cromosomas 1, 6 y 22¹⁷. La existencia de estos locus de susceptibilidad ha sido confirmada en un metaanálisis en el que se incluyó población asiática, caucásica y africana¹⁸. Los primeros 3 locus se localizan en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), responsable de la síntesis del complejo mayor de histocompatibilidad, lo que podría apoyar una patogenia autoinmune para la enfermedad. El cuarto se sitúa en el locus de interés de la síntesis del factor H (1q32), responsable del control inhibitorio de la regulación de la vía alternativa de la activación del complemento. Resulta de interés comprobar en la histología

renal de la nefropatía IgA la presencia de properdina (vía alternativa) y ausencia de C1q (vía clásica)¹⁹. En estos mismos estudios se ha podido evidenciar que hasta un 5% de los pacientes con Nefropatía IgA poseen un familiar afecto, por lo que se ha hipotetizado una posible transmisión dominante con penetrancia incompleta.

Clínica

La presentación clínica más común, en el 95% de los casos, es la hematuria. En un 78% de los casos se trata de una microhematuria. Sin embargo, hasta un 54% de los pacientes pueden presentar macrohematuria, en general durante pocos días y con el hallazgo persistente de microhematuria entre estos episodios. La hematuria macroscópica suele presentarse asociada a infecciones respiratorias, en concreto a faringitis (hematuria sinfaringítica), o a infecciones gastrointestinales.

Otro signo presente en el 30-40% de los casos es la proteinuria, que suele ser inferior a 1 g/24 h. Sin embargo, hasta un 5-10% de los pacientes pueden presentar una proteinuria grave o, incluso, desarrollar un síndrome nefrótico.

Un 15% de los pacientes puede desarrollar hipertensión arterial, asociada o no a un deterioro de la función renal.

Diagnóstico

Para la confirmación diagnóstica en un paciente con los hallazgos anteriormente reseñados, es necesaria la biopsia renal. Las indicaciones para biopsia, sin embargo, pueden diferir entre países. En general, se indicaría ésta cuando a los hallazgos previos se añadan una proteinuria sostenida >1 gr/24 hr, un aumento significativo de la creatinina o un aumento de las cifras tensionales respecto a las propias basales²⁰. La biopsia renal en la Nefropatía IgA se caracteriza por los siguientes hallazgos: hiper celularidad mesangial, glomeruloesclerosis segmental, hiper celularidad endocapilar, fibrosis intersticial y atrofia tubular. En base a estos hallazgos puede establecerse el diagnóstico de acuerdo con la Clasificación de Oxford²¹. Junto a estos hallazgos, debemos encontrar en las muestras depósitos de IgA del subtipo IgA1, junto a los cuales podemos hallar diversos

mediadores de la vía alternativa del complemento, como properdina y/o lecitina. En cualquier caso, debemos recordar que el diagnóstico de certeza de la Nefropatía IgA se basa en la observación de depósitos de IgA en la inmunofluorescencia, ya que la apariencia a microscopía óptica puede ser muy variable.

Se han propuesto diversos marcadores biológicos que pudieran sustituir la necesidad de biopsia para el diagnóstico. Entre ellos destacan la cuantificación de la IgA1 deficitaria en la glicosilación, que posee una baja sensibilidad y especificidad, o la determinación de anticuerpos específicos contra estas IgA1 deficientes en su glicosilación, considerados por algunos autores como marcadores pronósticos, más que diagnósticos, de la enfermedad^{12,22}. El futuro parece venir marcado por la búsqueda de marcadores diagnósticos a través del análisis proteómico de la orina^{23,24}.

Evolución y pronóstico

Esta patología suele tener una evolución lenta y progresiva que conduce en el 50% de los casos a diálisis en un plazo de 20-25 años²⁵. En muchos casos puede haber remisiones espontáneas, pero éstas sólo pasan a ser sostenidas en un 10% de casos. La probabilidad de entrar en diálisis depende del grado de proteinuria, de las características de las lesiones histológicas, y de la gravedad de la hipertensión arterial, siendo la proteinuria el factor pronóstico más importante²⁶. Teniendo en cuenta estos 3 parámetros se puede calcular el ARR (ABSOLUTE RENAL RISK), que predice la probabilidad de tratamiento renal sustitutivo en los 10-20 años siguientes al diagnóstico²⁷.

Tratamiento

Ante la escasez de ensayos clínicos adecuadamente diseñados, las recomendaciones actuales de tratamiento se basan en consenso de expertos, fundamentalmente el KDIGO 2012²⁸. El objetivo del mismo sería enlentecer la progresión de la enfermedad. Sólo en casos seleccionados llega a plantearse la regresión de la misma mediante el uso de fármacos inmunosupresores.

No existe una recomendación clara sobre quién podría beneficiarse del tratamiento. En general, no se recomienda tratar a pacientes con microhematuria aislada, proteinuria inferior a 0,5-1 gr/24 horas, o con filtrado glomerular normal²⁹. En el resto de casos, se recomienda iniciar tratamiento con IECAS o ARA II con el objetivo de mantener una TAS <130 mmHg, o una proteinuria <1 gr/24h³⁰. No ha podido demostrarse una mayor eficacia del tratamiento combinado. Si no fuera posible obtener el objetivo de proteinuria <1 gr/24h en un plazo de 6 meses, se recomienda asociar al tratamiento 3 gr/d de ácidos grasos omega 3. Suele recomendarse la asociación de estatinas a pesar de que no existen evidencias de que éstas puedan modificar la evolución de la enfermedad.

Aunque no existe todavía un consenso al respecto, se recomienda iniciar tratamiento con glucocorticoides en los pacientes con un deterioro rápido o progresivo del filtrado glomerular a pesar del tratamiento con IECAs, con una proteinuria en rango nefrótico, o en los que la biopsia renal muestra lesiones difusas proliferativas mesangiales. A pesar de los hallazgos clínicos, no se recomienda iniciar tratamiento corticoideo cuando la biopsia renal muestre signos de fibrosis o atrofia tubulointersticial o glomerular³¹. La pauta más recomendada es la de 0,5 mg/kg/48 horas de prednisona oral durante 6 meses, a lo que se añaden pulsos intermitentes de 1g de metilprednisolona ev durante 3 días al principio de los meses 1, 3 y 5. Una pauta alternativa consiste en iniciar el tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/d durante dos meses, y proceder a su reducción paulatina durante otros 4 meses.

En los pacientes con síndrome nefrótico y lesiones mínimas en la biopsia no existe duda acerca de la necesidad de tratamiento, para lo cual se utilizan pautas de esteroides similares a las utilizadas en casos de enfermedad de cambios mínimos. Cuando se evidencia en la biopsia una extensa formación de semilunas, debe considerarse la adición de Ciclofosfamida o Azatioprina en pauta similar a las glomerulonefritis extracapilares³². Se ha ensayado también, en estos casos, el uso de Micofenolato Mofetilo, con resultados contradictorios^{33,34}. No se

ha demostrado, en cambio, la utilidad de los antiagregantes, las inmunoglobulinas o la amigdalectomía en estos casos^{35,36}.

Nefropatía IgA en las enfermedades reumáticas

La nefropatía IgA puede presentarse aisladamente o asociada a otras enfermedades. Dentro de éstas, las más comunes son las enfermedades hepáticas graves, como la cirrosis hepática, debido a una reducción en la eliminación de IgA por parte de las células de Kupffer^{37,38}. Otra enfermedad clásicamente asociada es la celiaquía, donde parece jugar un papel común las IgA anti-Gliadina^{39,40}. De todas formas, el aumento de IgA, ya sea por reducción del catabolismo, como en la patología hepática, o por su aumentada producción, como en la celiaquía, por sí solo no explicaría la patogenia de la Nefropatía IgA. Además de su relación con estas patologías, en la literatura pueden encontrarse casos de Nefropatía IgA en pacientes con infección por VIH y asociada a diversas enfermedades reumáticas.

Nefropatía IgA en las espondiloartropatías

La espondiloartropatías son las enfermedades reumáticas que se asocian con mayor frecuencia a la nefropatía IgA, en especial la Espondilitis Anquilosante (EA). Debemos recordar que la afección renal en la EA es infrecuente, si excluimos la causada por el uso crónico de AINE. Tras ella, la afección más común en pacientes con EA activa y de larga evolución es la amiloidosis renal secundaria, descrita en un 6% de pacientes con EA⁴¹. En cuanto a la Nefropatía IgA, no existen datos acerca de su incidencia y/o prevalencia real⁴². Su aparición no parece guardar relación, a diferencia de la amiloidosis, con la gravedad de la enfermedad articular. Así, se ha descrito su desarrollo tanto de forma previa, como simultáneamente o con posterioridad al diagnóstico de EA. A pesar de que en los pacientes con EA es frecuente la presencia de concentraciones séricas elevadas de IgA y de depósitos cutáneos de la misma, su hallazgo tampoco se relaciona con la afección renal.

Desde un punto de vista práctico, tanto la presentación clínica como los hallazgos en la biopsia renal son indistinguibles de la forma primaria. Para su diagnóstico y/o monitorización se considera suficiente un análisis semestral o anual del sedimento urinario.

El tratamiento de la Nefropatía IgA en el contexto de la EA no difiere tampoco del recomendado en las formas primarias. Se ha ensayado el uso de terapias biológicas con resultados decepcionantes⁴³. En este sentido, destaca una publicación reciente según la cual los pacientes tratados con Etanercept obtuvieron una importante mejora de la clínica articular, pero no de la afección renal⁴⁴.

Nefropatía IgA en otras enfermedades reumáticas

Se han descrito casos en pacientes con AR, granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o policondritis recidivante. Su asociación, en muchos casos, puede ser meramente casual. En otros casos, se ha asociado su desarrollo a la inmunosupresión inducida por el tratamiento de las mismas. Se ha postulado que la situación de inmunodeficiencia predispondría a infecciones de la vías aéreas, las cuales serían finalmente las iniciadoras de los fenómenos de activación a nivel renal. Así, se han descrito casos de granulomatosis con poliangeítis en los que la suspensión del tratamiento inmunosupresor se asoció a una resolución del daño renal, lo que descarta una posible asociación con la propia vasculitis⁴⁵. Estos mismos argumentos han sido empleados en un caso de un paciente con AR que desarrolló una Nefropatía IgA mientras recibía tratamiento con Abatacept⁴⁶.

CONCLUSIONES

La Nefropatía IgA es una enfermedad sistémica con afección renal de etiopatogenia desconocida que puede asociarse, aunque de forma rara y ocasional, a patología reumática, en especial a las espondiloartropatías. Su aparición no guarda relación con la evolución de la enfermedad inflamatoria y su hallazgo más frecuente es la hematuria, en general de carácter microscópico. Por ello, se recomienda el control rutinario del sedimento urinario

cada 6 meses. Con frecuencia evoluciona lentamente al fallo renal. El objetivo de su tratamiento es enlentecer el deterioro de la función renal mediante el control de las cifras tensionales, de la dislipemia, y de la proteinuria, mediante el uso de IECAS, ARAII, estatinas y ácidos omega 3. En casos seleccionados puede ser necesario el uso de glucocorticoides y ciclofosfamida. Es, por ello, necesario un diagnóstico precoz, ya que el tratamiento es ineficaz una vez establecido el daño renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:2402.
- Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63:2286.
- Waldherr R, Rambašek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:943.
- Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2088.
- Wyatt RJ, Kritchinsky SB, Woodford SY, et al. IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995;127:913-9.
- Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al. Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:853-8.
- Silva FG, Chander P, Pirani CL, Hardy MA. Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation* 1982;33:241-6.
- Davin JC. Henoch-Schönlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:679-89.
- Allen AC, Harper SJ, Feehally J. Galactosylation of N- and O-linked carbohydrate moieties of IgA1 and IgG in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1995;100:470-4.
- Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994;343:12.
- Novak J, Julian BA, Mestecky J, Renfrow MB. Glycosylation of IgA1 and pathogenesis of IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2012;34:365-82.
- Suzuki H, Fan R, Zhang Z, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009;119:1668-77.
- Amore A, Conti G, Cirina P, et al. Aberrantly glycosylated IgA molecules downregulate the synthesis and secretion of vascular endothelial growth factor in human mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1242-52.
- Lai KN. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:275-83.
- Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovnik F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:88-95.
- Launay P, Grössette B, Arcos Fajardo M, et al. Fc alpha Receptor (CD89) Mediates the Development of Immunoglobulin A (IgA) Nephropathy (Berger's Disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med* 2000;191:1999-2010.
- Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nat Genet* 2011;43:321-7.
- Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012;8:e1002765.
- Miyamoto H, Yoshioka K, Takemura T, Akano N, Maki S. Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement in IgA nephropathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;413:77-86.
- Hall CL, Bradley R, Kerr A, et al. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004;62:267.
- Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534-45.
- Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71:1148-54.
- Haubitz M, Wittke S, Weissinger EM, et al. Urine protein patterns can serve as diagnostic tools in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;67:2313-20.
- Julian BA, Wittke S, Novak J, et al. Electrophoretic methods for analysis of urinary polypeptides in IgA-associated renal diseases. *Electrophoresis* 2007;28:4469-83.
- Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Bergstral EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199-207.
- Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, Praga M. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:51.
- Berthouix F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752-61.
- Immunoglobulin A nephropathy. General principles in the management of glomerular disease. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209-217.
- Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. *Kidney Int.* 2006 Jun;69:1939-44.
- Praga M, Gutiérrez E, González E, Morales E, Hernández E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578.
- Floege J, Eitner F. Present and future therapy options in IgA-nephropathy. *J Nephrol.* 2005 Jul-Aug;18:354-61.
- Daniel C Cattran, MD, Gerald B Appel, MD. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. UpToDate. Literature review current through: Sep 2013. This topic last updated: feb 11, 2013.
- Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842.
- Tang, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2010;77: 543-9.
- Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, Sato Y, Yamada K, Kitamura K. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1301.
- Rostoker G, Desvaux-Belghiti D. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994;120:476.
- Amore A, Coppo R, Roccatello D, et al. Experimental IgA nephropathy secondary to hepatocellular injury induced by dietary deficiencies and heavy alcohol intake. *Lab Invest* 1994;70: 68.
- Van de Wiele A, Valentijn RM, Schuurman HJ, et al. Circulating IgA immune complexes and skin IgA deposits in liver disease. Relation to liver histopathology. *Dig Dis Sci* 1988;33:679.
- Sategna-Guidetti C, Ferfaglia G, Bruno M, Pulitano R, Roccatello D, Amore A, Coppo R. Do IgA antigliadin and IgA antiendomysium antibodies show there is latent coeliac disease in primary IgA nephropathy? *Gut* 1992;33: 476-8.
- Almroth G, Axelsson T, Mussener E, Grodzinsky E, Midhagen G, Olcen P. Increased prevalence of anti-gliadin IgA-antibodies with aberrant duodenal histopathological findings in patients with IgA-nephropathy and related disorders. *Ups J Med Sci* 2006;111:339-52.
- Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosing spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991;18:100.
- Gratacós J, Collado A, Sanmartín R, Poch E, Torras A, Muñoz-Gómez J. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993;20:1613.
- Jacquet A, François H, Frangie C, Yahiaoui Y, Ferlicot S, et al. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis is not controlled by infliximab therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3540-2.
- Sang-Hoon Lee, Eun Jung Lee. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatology International* 2013;33:1689-1692.
- Andrassy K, Waldherr R, Erb A, Ritz E. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 1992;38:295.
- Michel M, Henri P, Vincent FB, Leon N, Marcelli C. Mesangial immunoglobulin (Ig)A glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Joint Bone Spine* 2013 Jun 28. pii: S1297-319X(13)00143-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.05.003. [Epub ahead of print].

Coxalgia progresiva tras adenomectomía de próstata

SENABRE-GALLEGO JM¹, SALAS-HEREDIA E¹, SANTOS-RAMÍREZ C², SANTOS-SOLER G¹, ORTEGA-CASTRO R², ROSAS J¹

¹Sección de Reumatología del Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

²Sección de Reumatología del Hospital de Denia. Alicante

Correspondencia: Dr. José Miguel Senabre - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ senabre@hotmail.com

RESUMEN

La similitud clínica entre osteítis púbica y osteomielitis infecciosa da lugar a dificultades diagnósticas que requieren pruebas de imagen avanzadas como la resonancia magnética. Presentamos el caso clínico

de un paciente con coxalgia tras cirugía de próstata en el que las pruebas de imagen fueron fundamentales para confirmar la osteomielitis, conseguir el diagnóstico etiológico y pautar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: osteítis pubis, osteomielitis pubis, artritis séptica, resonancia magnética, gammagrafía ósea.

INTRODUCCIÓN

La osteomielitis pubis es una infección localizada en el tejido óseo de las ramas púbicas que cursa con dolor en la región suprapúbica, dificultad para caminar y aumento de la base de sustentación a la deambulación¹. Las osteomielitis pélvicas se han relacionado con la utilización de catéteres o dispositivos implantados, los traumatismos, las úlceras por presión, la cirugía pélvica o urológica, las lesiones obstétricas o el aborto, el cateterismo cardíaco y el uso de drogas intravenosas².

El cuadro clínico es indistinguible de la osteítis del pubis, una inflamación "estéril" de la sínfisis púbica, que es frecuente en deportistas, pero también se relaciona con traumatismos, embarazo y cirugía pélvica³.

Esta dificultad en el diagnóstico diferencial hace que en casos sospechosos sea necesario utilizar pruebas de imagen, como la resonancia magnética, para descartar infección.

CASO CLÍNICO

Hombre de 71 años que acude a consulta de reumatología por coxalgia dcha. El

dolor se había iniciado 6 meses antes, empeoraba con la bipedestación y el esfuerzo físico, y aumentó progresivamente hasta impedir la deambulación y aparecer también en reposo. En el momento de la consulta el dolor se irradiaba hasta ingle izquierda, sin parestias. La anamnesis fue negativa para fiebre o clínica infecciosa.

Como antecedentes de interés estaba en tratamiento con hipolipemiantes (ezetimiba) y se había sometido a cirugía en varias ocasiones: hernia crural derecha (11 meses antes) y adenomectomía de próstata (7 meses antes).

La exploración física reveló dolor en cadera derecha con limitación de la movilidad en todos los planos y dolor a la palpación en hipogastrio y pubis, sin signos de irritación peritoneal ni evidencia de visceromegalias o masas. La exploración de la cadera izquierda fue normal, así como la palpación de cadenas ganglionares y la auscultación cardio-pulmonar. Las constantes vitales: temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria se encontraban dentro de los límites normales.

Ante la sospecha de artritis de cadera se realizó ecografía articular objetivando distensión de cápsula articular de contenido hipoecoico y colección hipoecoica compresible en partes blandas, compatible con artritis y absceso ilio-psoas. (Figura 1-A) Se realizó punción del absceso con guía ecográfica obteniendo líquido inflamatorio (89.000 leucocitos/mm³) que se cultivó.

Con el diagnóstico de monoartritis de cadera y absceso ilio-psoas se extrajeron analítica y cultivos de sangre y orina, y se inició tratamiento antibiótico empírico con cloxacilina 2 g IV cada 8 horas y ceftriaxona 2 g IV cada 24 horas. Para completar el estudio se solicitó radiografía pélvica, resonancia magnética y gammagrafía ósea.

La analítica de sangre detectó anemia (Hb 9,1 g/dl) microcítica hipocrómica, trombocitosis (plaquetas 743 mil/ul) y aumento de reactantes de fase aguda (PCR 11,8 mg/dl; VSG 120 mm/h). El estudio microbiológico del líquido sinovial mostró bacilos gram-negativos en tinción de Gram por los que se sustituyó el antibiótico por meropenem 1 g IV cada 8 horas. A las 48 el cultivo fue positivo

para *Pseudomonas aeruginosa* y el antibiograma multisensible por lo que se sustituyó el antibiótico por ceftazidima, con mejor posología para una futura administración domiciliaria. Tanto hemocultivos como urocultivos fueron negativos.

La radiografía simple de pelvis mostró aumento del espacio articular en la sínfisis púbica, de bordes irregulares y mal definidos. Ambas articulaciones coxo-femorales fueron normales (Figura 2).

La RM confirmó los hallazgos de derrame en articulación coxo-femoral derecha y bursitis ilio-psoas. Además detectó edema óseo en hueso esponjoso en ambas láminas cuadriláteras del pubis, con signos de osteólisis, y edema óseo en la mitad anterior de ramas isquiopúbicas (Figura 3).

La gammagrafía ósea con tecnecio-99m mostró hipercaptación en sínfisis púbica, predominante en fase tardía, como proceso osteoblástico activo. La captación de galio-67, aunque de menor intensidad, corroboró la sospecha de inflamación activa en pubis (Figura 4).

El paciente fue mejorando progresivamente, tanto clínica como analíticamente (Tabla 1). La siguiente exploración ecográfica al décimo día de ingreso mostró resolución del absceso ilio-psoas (Figura 1-B). El paciente fue dado de alta hospitalaria e ingresó en la Unidad de Asistencia en Domicilio para continuar con tratamiento intravenoso hasta completar un mes. La mejoría se mantuvo en los siguientes controles ambulatorios y se continuó la antibioterapia con ciprofloxacino 750 mg VO cada 12 horas. En may-11, tras 6 meses de tratamiento antibiótico, al observar mejoría clínica y en los controles analíticos y de imagen, (Figura 2-B) se decide interrumpir el tratamiento antibiótico. El paciente se encuentra asintomático hasta la fecha.

DISCUSIÓN

El diagnóstico definitivo fue artritis séptica de cadera por *Pseudomonas aeruginosa* con absceso ilio-psoas y osteomielitis pubis.

En nuestro caso, la ausencia de síntomas sistémicos y el inicio insidioso de la

FIGURA 1

ECOGRAFÍA DE CADERA DERECHA. A: DÍA DEL INGRESO. DISTENSIÓN DE CÁPSULA ARTICULAR DE CONTENIDO HIPOECOICO (FLECHA) Y COLECCIÓN HIPOECOICA COMPRESIBLE EN PARTES BLANDAS, COMPATIBLE CON ARTRITIS Y ABSCESO ILIO-PSOAS. B: RESOLUCIÓN DEL ABSCESO Y PERSISTENCIA DISTENSIÓN DE CÁPSULA ARTICULAR TRAS 10 DÍAS DE EVOLUCIÓN

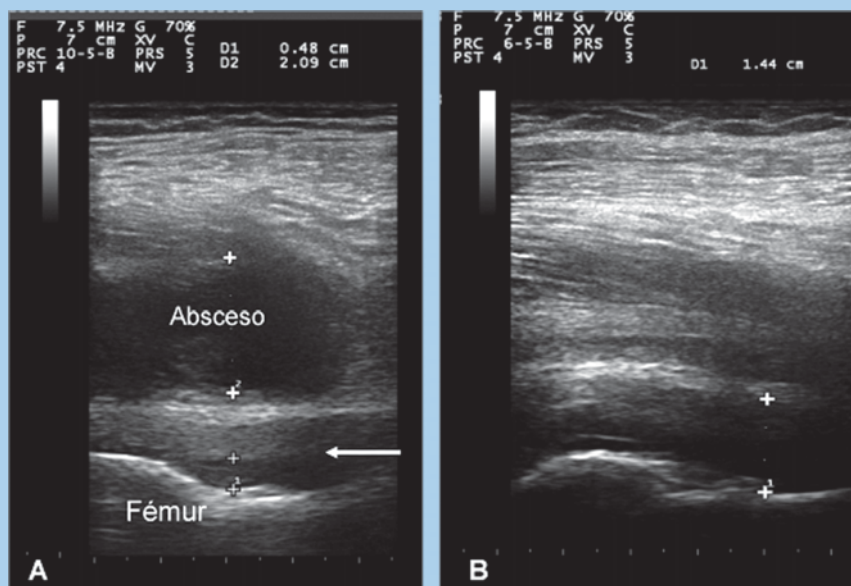


FIGURA 2

RADIOGRAFÍA DE CADERAS. A. RADIOGRAFÍA SIMPLE DE PELVIS (PROYECCIÓN ANTERO-POSTERIOR) A FECHA DEL INGRESO EN REUMATOLOGÍA: AUMENTO DE ESPACIO ARTICULAR EN SÍNFISIS PÚBLICA DE BORDES IRREGULARES Y MAL DEFINIDOS. AMBAS ARTICULACIONES COXO-FEMORALES NORMALES. B. RADIOGRAFÍA SIMPLE DE PELVIS TRAS 6 MESES DE SEGUIMIENTO: AUMENTO DEL ESPACIO ARTICULAR EN SÍNFISIS PÚBLICA (MENOR RESPECTO A EXPLORACIÓN PREVIA) Y ESCLEROSIS DE BORDES ÓSEOS. C. RADIOGRAFÍA SIMPLE DE PELVIS TRAS 1 AÑO DE SEGUIMIENTO: IRREGULARIDAD ARTICULAR Y ESCLEROSIS DE BORDES ÓSEOS EN SÍNFISIS PÚBLICA



clínica podría haber orientado el diagnóstico inicial hacia la osteítis no infecciosa. Pero la concomitancia de monoartritis y absceso en proximidad hicieron necesario descartar osteomielitis.

Los hallazgos de la radiografía simple (ensanchamiento de la sínfisis púbica, reabsorción ósea y osteopenia) suelen ser tardíos y pueden estar presentes en las dos entidades por lo que no es una técnica útil en el diagnóstico diferencial. Sin embargo la RMN puede mostrar cambios de

osteomielitis, como el edema óseo o el derrame articular, que no se observan en la osteítis “aséptica”. Asimismo están descritos la formación de abscesos en los tejidos blandos adyacentes a la pelvis ósea o disecando áreas a distancia⁴.

Cuando no es posible realizar una RM, por ejemplo en pacientes portadores de implantes metálicos, la prueba indicada es la TC. La TC es capaz de mostrar el hueso cortical y trabecular, la reacción perióstica, el gas o los secues-

FIGURA 3

RESONANCIA MAGNÉTICA DE PELVIS, CORTES A NIVEL DE SÍNFISIS PÚBICA. AMPLIACIÓN DE LA INTERLÍNEA ARTICULAR DE SÍNFISIS PÚBICA CON CARILLAS ARTICULARES IRREGULARES DE MARGEN HIPOINTENSO EN SECUENCIA T1 POR ESCLEROSIS ÓSEA (A-B); ASOCIA CAMBIOS DE LA SEÑAL ÓSEA VECINA EN PUBIS, CON HIPERINTENSIDAD T2-SUPRESIÓN GRASA (C-D), E HIPOINTENSIDAD T1 CON REALCE DIFUSO, POR EDEMA ÓSEO, SIN INVOLUCRO INTRAMEDULAR ÓSEO. COLECCIÓN EN VIENTRE MUSCULAR DE PSOAS ILÍACO CON PROLONGACIÓN HACIA LA REGIÓN INGUINAL QUE SE COMUNICA CON DERRAME ARTICULAR COXO-FEMORAL

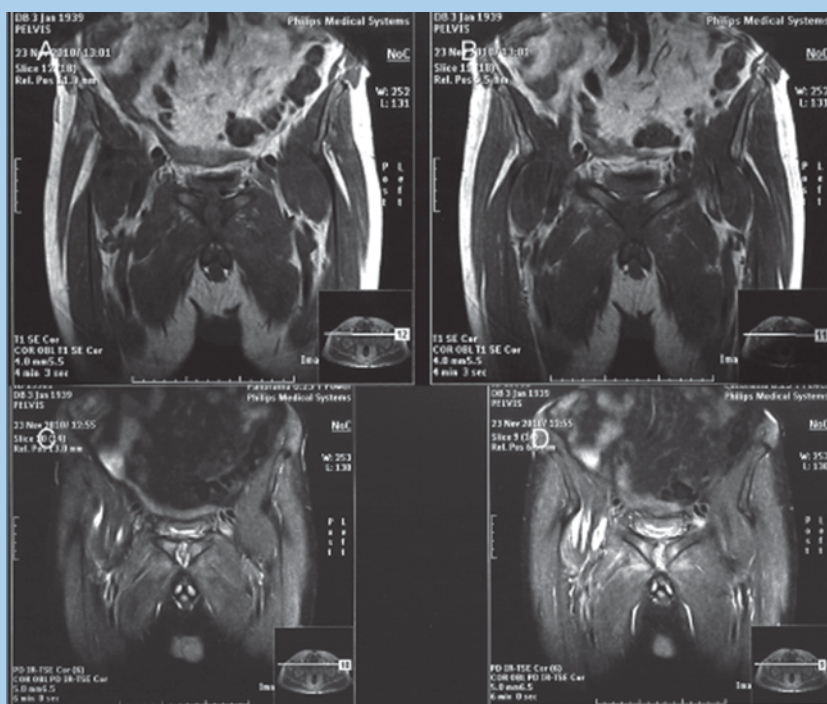
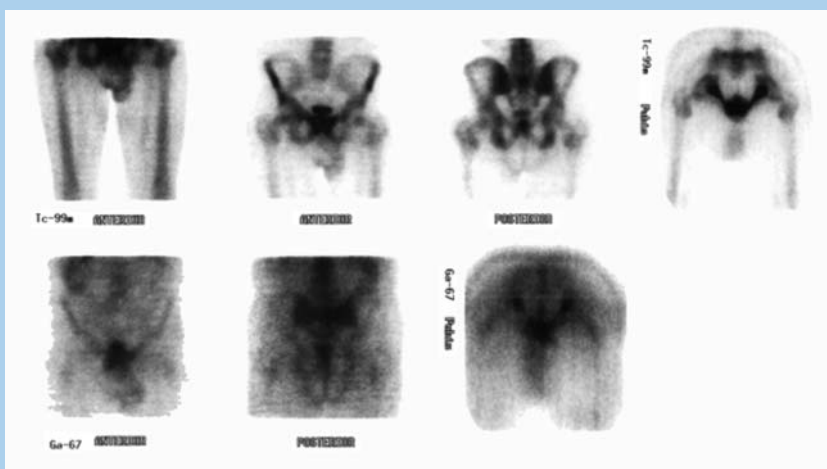


FIGURA 4

GAMMAGRAFÍA ÓSEA. HIPERCAPTACIÓN DE Tc-99 en SÍNFISIS PÚBICA, PREDOMINANTE EN FASE TARDÍA, COMO PROCESO OSTEOBLÁSTICO ACTIVO. LA CAPTACIÓN DE Ga-67, AUNQUE DE MENOR INTENSIDAD, CORROBORÓ LA SOSPECHA DE INFLAMACIÓN ACTIVA EN PUBIS



tecnecio-99m en tres fases y el galio-67, más sensible y específico para detectar inflamación. Los leucocitos marcados se utilizan con menor frecuencia por ser una técnica más laboriosa. Los hallazgos deben ser interpretados con cautela dado que el aumento del remodelado óseo en patologías degenerativas pueden dar lugar a falsos positivos⁵. Sin embargo una gammagrafía con Ga-67 negativa descarta el diagnóstico de osteomielitis⁶.

La ecografía músculo-esquelética es la técnica de elección para detectar artritis de cadera y puede servir de guía para la aspiración del líquido sinovial⁷. Su accesibilidad en la consulta de reumatología evita demoras en el diagnóstico y el tratamiento. Por ejemplo, en nuestro caso, la punción se realizó inmediatamente tras el diagnóstico del absceso y se obtuvo muestra antes de iniciar tratamiento antibiótico, mejorando así el rendimiento del cultivo. Obtener una muestra para cultivo es necesario para el diagnóstico etiológico, y permite realizar un antibiograma que indique la sensibilidad a diferentes antibióticos. La biopsia ósea está indicada para descartar infección cuando los cultivos son negativos. En nuestro caso no se realizó por disponer de un cultivo positivo del absceso y por la buena evolución. Si la sospecha clínica es alta, el inicio de tratamiento antibiótico de forma empírica está recomendado⁸.

La importancia del diagnóstico de osteomielitis, en el presente caso, es que prolonga la duración recomendada de la antibioterapia. En casos de artritis séptica (sin osteomielitis) se recomiendan regímenes de 14 días de tratamiento parenteral seguidos de otros 14 días de tratamiento oral. Sin embargo, la duración de la vía parenteral se puede reducir en gérmenes sensibles a antibióticos con buena biodisponibilidad oral, como las fluoroquinolonas, y se debe prolongar en otros casos de microorganismos resistentes como *Enterobacter* o *Pseudomonas*^{9,10}.

Cuando existe osteomielitis la mayoría de los expertos están a favor de continuar con tratamiento intravenoso hasta que el hueso desbridado se recubre de

tros óseos. Sin embargo los metales también artefactan las imágenes obtenidas, dificultando su interpretación.

La gammagrafía ósea es de elección cuando la TC o RM no se pueden utilizar. Los isótopos más empleados son el

tejido vascularizado, como mínimo hasta 6 semanas después de la cirugía. La monitorización de los marcadores inflamatorios séricos, como la VSG o la PCR pueden ser útiles, si no se han normalizado al finalizar el plan de antibioterapia, se deben investigar clínica y radiológicamente los motivos. En nuestro caso el desbridamiento quirúrgico no fue necesario por la buena evolución clínica con el antibiótico pautado, que se mantuvo hasta que se confirmó remisión clínica y analítica completa.

En conclusión, el presente caso debe recordarnos mantener la sospecha diagnóstica de procesos infecciosos en pacientes sometidos a cirugía pélvica, incluso cuando la clínica de dolor se inicia varios meses después de la intervención. La realización de una anamnesis exhaustiva y una exploración clínica minuciosa va a orientar el diagnóstico inicial, que se debe completar con pruebas de imagen y cultivos, para obtener el diagnóstico etiológico y pautar el tratamiento adecuado.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido apoyado con una beca de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).

Componentes del Grupo AIRE-MB:

José Rosas, Esteban Salas, José Miguel Senabre-Gallego, Gregorio Santos-Soler, Catalina Cano, M^a Luisa Betoret, Ana Pons (S. Reumatología, Hospital Marina

TABLA 1

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

	Ingreso	10 días	1 mes	6 meses
Hb (g/dl)	9,1	10,1	12,1	13,0
Plaquetas (miles/ul)	743	604	300	160
Leucocitos (miles/ul)	5,7	6,1	6,5	4,0
PCR (mg/dl)	11,8	4,0	0,6	0,1
VSG (mm/h)	120	ND	ND	7

Baixa), Francisca LLinares-Tello, Juan Molina (S. Laboratorio, Hospital Marina Baixa); Carlos Santos-Ramírez, Rafaela Ortega Castro (S. Reumatología Hospital Marina Alta, Denia), Xavier Barber (Centro de Operaciones e Investigación de la Universidad Miguel Hernández, Elche), Mabel Sánchez-Barrioluengo (INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mader R, Yeromenco E. Pseudomonas Osteomyelitis of the symphysis Pubis After Inguinal Hernia Repair. Clin Rheumatol (1999)18:167-169.
- 2.- Sexton DJ. Pelvic osteomyelitis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
- 3.- Rodríguez Montero S. Sinfisitis pública. Revisión bibliográfica. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología 2007;8:145-53.
- 4.- Erdman WA, Tamburro F, Jayson HT, Weatherall PT, Ferry KB, Peshock RM. Osteomyelitis:

characteristics and pitfalls of diagnosis with MR imaging. Radiology 1991;180(2):533

5.- Tumei SS, Aliabadi P, Weissman BN, McNeil BJ. Chronic osteomyelitis: bone and gallium scan patterns associated with active disease. Radiology 1986;158(3):685.

6.- Pineda C, Vargas A, Rodríguez AV. Imaging of osteomyelitis: current concepts. Infect Dis Clin North Am 2006;20(4):789.

7.- Ho G, Jue SJ, Cook PP. Artritis producida por bacterias o sus componentes. En Harris E, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS y Sledge CB. Kelley Tratado de Reumatología. 7ª Edición. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 1638.

8.- Lalani T. Overview of osteomyelitis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

9.- Goldenberg DL, Sexton DJ. Septic arthritis in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.

10.- González Ferrández JA, Noguera Pons JR, Tovar Beltrán JV, Navarro Blasco FJ. Artritis infecciosa. En: Belmonte Serrano MA, Castellano Cuesta JA, Román Ivorra JA, Rosas Gómez de Salazar J. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. 2ª Edición. Valencia: Ibáñez y Plaza; 2013. p. 659-679.

Neumopatía intersticial linfocítica como manifestación inicial en paciente con síndrome de Sjögren primario: a propósito de un caso

ORTEGA-CASTRO R¹, SANTOS-RAMÍREZ C¹, SENABRE-GALLEGO JM², SANTOS-SOLER G², SALAS-HEREDIA E², ROSAS J², GRUPO AIRE-MB

¹Sección de Reumatología del Hospital de Denia. Alicante

²Sección de Reumatología del Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

Correspondencia: Dra. Rafaela Ortega Castro - Reumatología - Hospital de Denia - Partida Beniadlá s/n - 03700 Denia (Alicante)

✉ orcam84@hotmail.com

RESUMEN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria, que se caracteriza por la infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos y células plasmáticas. La destrucción glandular da lugar a sus principales manifestaciones clínicas: queratoconjuntivitis seca y xerostomía. Sin embargo, puede tener afectación sistémica a

través de la infiltración linfocítica de diferentes órganos, como el pulmón. La afectación pulmonar asociada con el SS es más frecuente en las formas primarias. Suele ocurrir entre 5-10 años después del comienzo de la enfermedad, aunque puede ocasionalmente preceder el diagnóstico de la misma, como en el caso que presentamos a continuación.

Palabras clave: síndrome de Sjögren primario, afectación extraglandular, neumopatía intersticial.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía crónica autoinmune caracterizado por la infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos y células plasmáticas. Entre las manifestaciones extraglandulares puede afectar diferentes órganos como la piel, pulmón, corazón, riñón, sistema nervioso y hematopoyético. Las complicaciones pulmonares incluyen sequedad de la vía aérea, diversos tipos de afectación intersticial, linfoma no Hodgkin, engrosamiento pleural y raramente enfermedad tromboembólica e hipertensión pulmonar. El tratamiento de la afectación pulmonar se basa en la identificación anatomopatológica, la severidad de los síntomas y la extensión radiográfica. A continuación se presenta el caso de una paciente con SS primario que debuta con afectación pulmonar tipo neumonitis intersticial linfocítica.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterole-

mia, síndrome seco (xerofthalmia y xerostomía) y adenocarcinoma de mama intervenido en 2002, actualmente libre de enfermedad. La paciente ingresa con diagnóstico de bronconeumonía infecciosa en contexto de cuadro de disnea de esfuerzo de un mes de evolución que ha empeorado en la última semana asociado a malestar general y un pico febril de 38°C, sin otra clínica asociada, salvo astenia progresiva desde hace 4 meses.

A su ingreso la paciente presenta regular estado general, saturación basal de oxígeno de 88% con crepitantes bibasales. En la analítica destacan 11.200 leucocitos (72% de neutrófilos), proteína C reactiva (PCR) de 56 mg/L, velocidad de sedimentación globular (VSG) de 28 mm/h, resto de hemograma y bioquímica normales. En la radiografía de tórax se aprecian infiltrados alveolares en ambos lóbulos inferiores, lingula y periferia del lóbulo superior izquierdo sugestivo de bronconeumonía bilateral (Figura 1). Se inicia tratamiento con oxígeno y antibioterapia empírica con

ertapenem y claritromicina. Ante la tórpidica evolución clínica y radiográfica se amplía estudio mediante tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax que muestra múltiples infiltrados confluentes, distribuidos de forma difusa por ambos hemitórax, predominando en lóbulos inferiores, compatible con focos de bronconeumonía (Figura 2). Se realiza broncoscopia que resulta normal, siendo el BAS negativo para malignidad, sin flora patológica y con presencia de moderados leucocitos. Todos los cultivos y serologías infecciosas realizadas fueron negativas, salvo un esputo aislado positivo para pseudomona, sensible a piperazilina tazobactam, por lo que se modifica antibioterapia. Ante la escasa respuesta al tratamiento antibiótico se amplía analítica y se solicita estudio de autoinmunidad (previamente negativa) con positividad del factor reumatoide, los anticuerpos antinucleares a título 1/320 y Anti-Ro. En el proteinograma se observa una hipergammaglobulinemia poli-

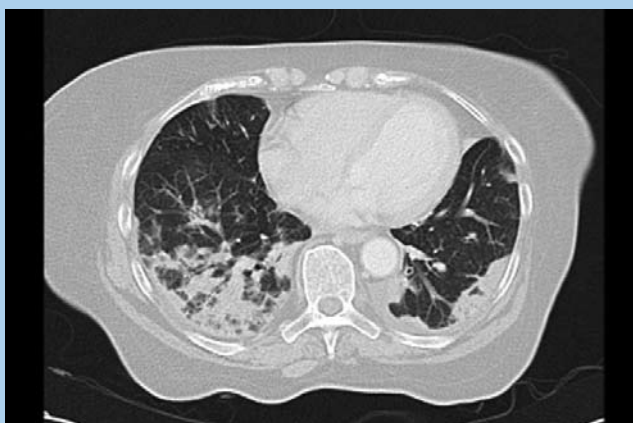
FIGURA 1

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: INFILTRADOS ALVEOLARES EN AMBOS LÓBULOS INFERIORES, LÍNGULA Y PERIFERIA DEL LÓBULO SUPERIOR IZQUIERDO



FIGURA 2

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE ALTA RESOLUCIÓN (TACAR) DE TÓRAX: MÚLTIPLES INFILTRADOS CONFLUENTES, DE DISTRIBUCIÓN DIFUSA POR AMBOS HEMITÓRAX, PREDOMINANDO EN LÓBULOS INFERIORES



clonal. En el TACAR de control no se aprecian cambios respecto al primero, objetivándose condensaciones pulmonares parcheadas bilaterales, de predominio en campos postero-inferiores, engrosamiento intersticial inter e intralobulillar y bronquiectasias cilíndricas por tracción, todo ello sugestivo de fibrosis, ya presente en el TAC previo y dados los antecedentes de la paciente sugestivo de enfermedad pulmonar intersticial en relación con enfermedad de Sjögren. Ante la sospecha clínica inicial de bronconeumonía infecciosa, previo al inicio de tratamiento se decide completar estudio con biopsia pulmonar abierta siendo el diagnóstico histopatológico de neumonitis intersticial linfocitaria moderada asociada a bronquiolitis folicular con mínima fibrosis. Finalmente, con diagnóstico de sín-

drome de SS primario con neumopatía intersticial, se inicia tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/día más suplementos de calcio-vitamina D y bifosfonatos con importante mejoría clínica.

DISCUSIÓN

El SS es una exocrinopatía crónica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida, caracterizado por infiltración linfocítica glandular y extraglandular asociado a producción de autoanticuerpos. Puede existir como un desorden primario aislado (SS primario) o asociado con otros procesos autoinmunes como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerodermia (SS secundario)¹⁻³. La destrucción de las glándulas da lugar a las principales manifestaciones clínicas: queratoconjuntivitis seca por disminución de la secreción lacrimal y xerostomía por disminución de la secreción de saliva, aunque son estos los síntomas predominantes también puede tener afectación sistémica a través de la infiltración linfocítica de diferentes órganos como los pulmones, riñones, vasos sanguíneos, músculos o transformarse en una enfermedad proliferativa de las células B⁴.

La afectación pulmonar asociada con el SS es más frecuente en las formas primarias, predominantemente en mujeres con una edad media de 60 años⁵. Suele ocurrir entre 5-10 años después del comienzo de la enfermedad, aunque puede ocasionalmente preceder el diagnóstico de la misma como es el caso de nuestra paciente. La proporción de pacientes con SS que desarrollan afectación pulmonar está estimada en un 11%⁶, diferenciando: la vía aérea, el parénquima pulmonar, pleura y trastornos linfoproliferativos (Tabla 1). Los síntomas típicos son la tos y la disnea, pero la pérdida de peso, fiebre y dolor pleurítico también pueden estar presentes. Encontramos crepitantes bibasales en la exploración física aproximadamente en el 60% de pacientes^{7,8}. En el caso que presentamos, la paciente acude a urgencias por clínica de malestar general, tos seca y disnea junto con crepitantes bibasales a la auscultación cardiorrespiratoria. Existe una buena correlación entre el resultado del TACAR pulmonar y los hallazgos histológicos, que evita en muchos casos la realización de una biopsia pulmonar abierta, la cual estaría indicada cuando existe sospecha de malignidad, incremento de los síntomas respiratorios, deterioro de las pruebas de función respiratoria, o empeoramiento en el TACAR o radiografía simple^{9,10}. En nuestro caso ante la sospecha clínica inicial de etiología infecciosa con tórpida evolución clínico-radiológica finalmente llevamos a cabo la biopsia pulmonar con resultado histológico compatible con neumopatía intersticial linfocítica asociada a bronquiolitis folicular. Finalmente, dada la presencia de síndrome seco ANA, FR y anti-Ro positivo y neumopatía intersticial, la paciente fue diagnosticada de SS primario.

El tratamiento de la afectación pulmonar se basa en la identificación anatomopatológica, la severidad de los síntomas y la extensión radiográfica. Las formas histológicas principales de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en los pacientes con SS primario son⁴:

1. Neumopatía intersticial no específica: Es la forma más común de EPI, con una prevalencia del 60%. Presenta un buen pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 83%. Para pacientes asintomáticos con pruebas de función respiratoria (PFR) normales o mínimamente alteradas se aconseja seguimiento clínico, funcional y radiológico.

2. Neumopatía intersticial usual: La prevalencia alcanza el 6% de los casos. Cursa de forma insidiosa con tos y disnea progresiva y no suele acompañarse de síntomas sistémicos. Más común en SS secundario.

3. Neumopatía intersticial linfocítica: Es la forma histopatológica de nuestro caso clínico. Se trata de una proliferación bronquial linfoide benigna. Su prevalencia es del 1%, caracterizada por una extensa proliferación de linfocitos T y B y un número variable de células plasmáticas. A menudo se asocia con bronquiolitis folicular. La mayoría de pacientes están sintomáticos y responden bien al tratamiento con esteroides, aunque su pronóstico es peor, con una mortalidad a los 5 años del 50% de los pacientes. Se estima que el 5% evoluciona a linfoma⁹⁻¹¹.

4. Bronquiolitis folicular: Caracterizada por Hiperplasia Linfoide de la mucosa asociada a tejido linfoide (MALT). Puede asociarse con neumonía intersticial linfocítica, en cuyo caso se trata la misma.

Por tanto el tratamiento inicial de la EPI en los pacientes con SS primario sintomáticos se basa en el uso de prednisona, a dosis de 1-2 mg/Kg/día, entre 1 a 2 meses para posteriormente reevaluar con controles de TACAR y PFR con difusión (DLCO). Si ha habido respuesta se puede iniciar una pauta descendente de corticoides con controles clínicos. Si no ha habido respuesta clínica (progresión en el TACAR o disminución mayor del 10% en DLCO), se aconseja introducir tratamiento inmunosupresor, inicialmente ciclofosfamida en bolus como inductor de la remisión¹², para posteriormente continuar con azatioprina de mantenimiento¹³. Se han descrito casos con buena respuesta a rituximab,

especialmente en pacientes con otras manifestaciones extraglandulares del SS primario^{14,15}.

En nuestro caso comenzamos tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día con importante mejoría clínica, actualmente pendiente de reevaluar respuesta.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido apoyado con una beca de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).

Componentes del Grupo AIRE-MB:

José Rosas, Esteban Salas, José Miguel Senabre-Gallego, Gregorio Santos-Soler, Catalina Cano, M^a Luisa Betoret, Ana Pons (S. Reumatología, Hospital Marina Baixa), Francisca LLinares-Tello, Juan Molina (S. Laboratorio, Hospital Marina Baixa); Carlos Santos-Ramírez, Rafaela Ortega Castro (S. Reumatología Hospital Marina Alta. Denia), Xavier Barber (CIO de la Universidad Miguel Hernández, Elche), Mabel Sánchez-Barrioluengo (INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rosas J, Ramos-Casals M, Fernández-Carballido C, Santos-Soler G, Senabre-Gallego JM, Cano C, et al. Síndrome de Sjögren. En: Belmonte MA, Castellano JA, Román JA, Rosas J, eds. Enfermedades reumáticas: actualización SVR. Madrid, Editorial Ibáñez y Plaza, 2013:207-38.
- 2.- Morillas López L. Síndrome de Sjögren primario. En: Cañete JD, Gómez-Reino JJ, González-Gay MA, Herrero-Beaumont G, Morillas L, Pablos JL, et al. editores. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 252-8.
- 3.- Larché M. A short review of the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Autoimmunity Rev 2006; 5:132-135.
- 4.- Rosas Gómez de Salazar J, Senabre Gallego JM, Santos Ramírez C. Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario. Reumatología Clin 2010;6:6-11.
- 5.- Watanabe M, Naniwa T, Hara M, et al. Pulmonary manifestations in Sjögren's syndrome: correlation analysis between chest computed tomographic findings and clinical subsets with poor prognosis in 80 patients. J Rheumatol 2010;37:365.
- 6.- Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. the GEMESS study group. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunologic

TABLA 1

AFECCIÓN PULMONAR EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

1. Vía aérea

- Sequedad vías aéreas
- Bronquitis/bronquiolitis folicular linfocítica
- Obstrucción

2. Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

- Neumopatía intersticial no específica
- Neumopatía intersticial usual
- Neumopatía intersticial linfocítica

23. Pleura

- Pleuritis
- Derrame pleural

24. Enfermedad linfoproliferativa

- Infiltración linfocítica folicular
- Pseudolinfoma/linfoma
- Amiloidosis

expression in 1010 patients. Medicine (Baltimore) 2008;87:210-9.

7.- Ramos-Casals M, Tzioufas A, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. Ann Rheum Dis 2005; 64:347-358.

8.- Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. Chest 1995;108:316-319.

9.- Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. Chest 2006;130:1489-95.

10.- Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:632-8.

11.- Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2008;34:907-20.

12.- Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. Respiration 2009;78:377-86.

13.- Deheinzeln D, Capellozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical pathological evaluation and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:794-9.

14.- Seror R, Sordet C, Guillemin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2007;66:351-7.

15.- Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (Anti-CD20). Arthritis Rheum 2007;15;57:310-7.

Importancia del PET/TAC en el diagnóstico de la aortitis

FERRER REBOLLEDA J¹, CALVO CATALÁ J², CÓZAR SANTIAGO MA¹, CAMPOS FERNÁNDEZ C², SÁNCHEZ JURADO R¹, RUEDA CID A²

¹Servicio de Medicina Nuclear ERESA, Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo

²Consortio Hospital General Universitario de Valencia

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Consortio Hospital General Universitario de Valencia - Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo - Avda. Tres Cruces, 1 - 46014 Valencia

✉ calvo_jav@gva.es

CASO

La aortitis es una vasculitis que se caracteriza por la inflamación y alteración estructural de la pared aórtica, independientemente de su causa. Su sintomatología es inespecífica y suelen estar elevados los reactantes de fase aguda^{1,2}. Podemos clasificarlas en aortitis infecciosas, secundarias a enfermedades del tejido conectivo y aortitis primarias. Diversas técnicas de imagen nos permiten evaluar tanto la luz vascular como la pared: tomografía computerizada, resonancia magnética, angiografía y más recientemente la PET-TAC.

La introducción de la tomografía por emisión de protones (PET), permite detectar el aumento de metabolismo en la pared aórtica por acúmulo de fluorodeoxiglucosa en fases agudas, siendo además útil tanto para el seguimiento de la enfermedad como para evaluar la respuesta terapéutica³. Se combina con TAC para mejorar la precisión anatómica, alcanzando así una especificidad del 89-100% y una sensibilidad del 77-92%.

Presentamos una paciente de 51 años con cuadro poliarticular de 6 meses de evolución sin sinovitis y con alteración de reactantes de fase aguda (VSG: 110 mmHg y PCR 4,3 mg/dl). No existen datos analíticos (factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos citrulinados, negativos) ni radiológicos que sugieran la existencia de artritis reumatoide. Exploración vascular con auscultación normal y pulsos simétricos tanto en miembros superiores como inferiores. Normalidad de tensión arterial. Negati-

vidad de autoanticuerpos (ANA y ENA). En estudio TAC, se aprecia dilatación de aorta ascendente de hasta 41 mm de diámetro. Cayado (26 mm) y descendente (25 mm), normales.

Con la sospecha de aortitis, se realizó estudio PET/TAC corporal total que muestra: 1) Afectación de la pared de la aorta de carácter inflamatorio compatible con la sospecha clínica de aortitis. 2) Marcada captación del trazador en pared de la aorta, que se extiende desde la raíz de la misma hacia cayado y aorta torácica y de menor intensidad en aorta abdominal. 3) Mínima captación, no significativa en ramificación de las ilíacas (Figura 1). Al realizar renderizado volumétrico (Figura 2), evidenciamos una reconstrucción demostrativa del área afectada en tres dimensiones.

Las imágenes de PET/TAC son muy demostrativas, siendo una técnica de imagen que ha mejorado el diagnóstico de las aortitis. Tras el diagnóstico de aortitis, la paciente inicia tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) y 10 mg de metotrexato con ácido fólico, quedando clínicamente asintomática y siendo la VSG de 30 mm Hg tras 45 días de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gornik H, Creager M. Aortitis. *Circulation* 2008;117:3093-3051.
- 2.- Kuehl H, Eggebrecht H, Boes T, Antoch G, Rosenbaum S, Ladd S, Bockisch A, Barkhausen J, Erbel R. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDD-PET/CR imaging and serological markers of inflammation. *Heart* 2008;94:1472-1477.

FIGURA 1

DILATACIÓN AORTA ASCENDENTE CON AFECTACIÓN INFLAMATORIA DE LA PARED

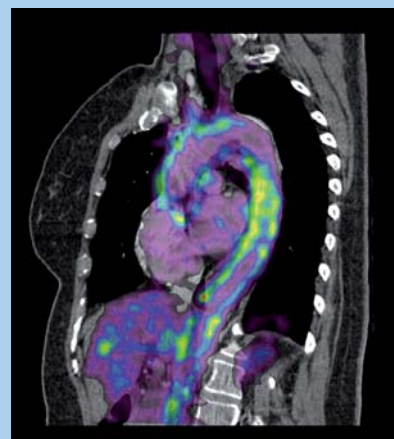
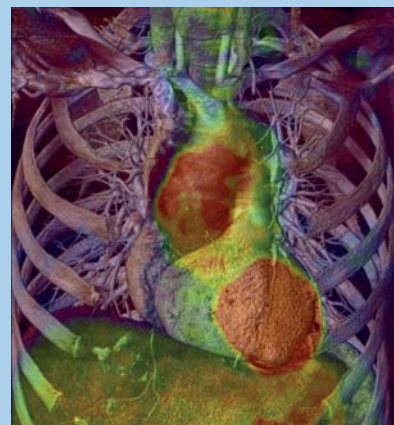


FIGURA 2

IMAGEN DE LA ZONA AFECTADA EN 3D



- 3.- James O, Christensen J, Wong T, Borges-Neto S, Kowek L. Utility of FDG PET/CT in inflammatory cardiovascular disease. *RadioGraphics* 2011;31:1271-1286.

GALERÍA DE IMÁGENES

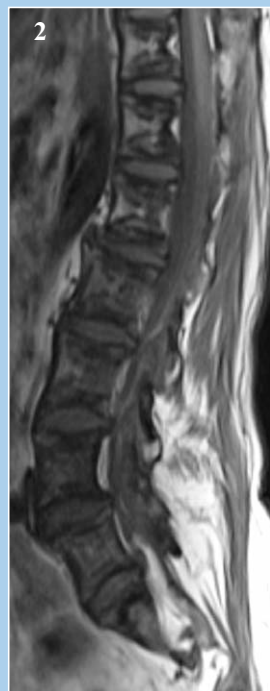
Osteopetrosis

Se presentan imágenes de radiografía simple, TC y RM de columna lumbar de una misma paciente con los hallazgos característicos de la osteopetrosis.

Imagen 1. Radiografía lateral de columna lumbar: se observa la presencia de bandas escleróticas bien definidas adyacentes a los platillos vertebrales con una zona central radioluciente, mostrando la imagen de “vertebra en sandwich” característica de la osteopetrosis.

Imagen 2. RM lumbar: secuencia T1 en que se objetiva hipointensidad de la médula ósea con morfología en franjas horizontales en relación con osteopetrosis.

Imagen 3. TC lumbar: osteoesclerosis difusa con aumento de densidad de las vertebrales de la columna lumbo-sacra de forma heterogénea, afectando tanto los cuerpos vertebrales como los elementos posteriores.



Santos Ramírez C¹, Ortega Castro R¹, Martínez Salinas MP²

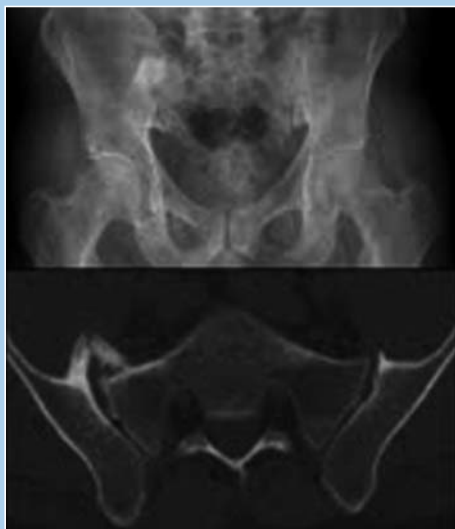
1 Sección de Reumatología. 2 Servicio de Diagnóstico por la Imagen. Hospital de Denia. Alicante.

Correspondencia: Carlos Santos Ramírez

Hospital de Denia. Partida de Beniadla s/n. 03700. Denia. Alicante.

✉ carlossanra@yahoo.es

Puente óseo sacroilíaco aislado



Andrés M, Fernández-Carballido C, Romera C, San Martín A, Sivera F. Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Elda.

Correspondencia: Mariano Andrés. Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Elda. Carretera Elda-Sax s/n. CP 03600. Elda (Alicante).

✉ drmarianoandres@gmail.com

Interpretación:

Hallazgo mediante radiografía (imagen superior) y TAC (imagen inferior) de puente óseo prominente a nivel de la articulación sacroilíaca derecha, que no se acompaña de disminución del espacio articular ni otros cambios de tipo degenerativo. La imagen recuerda a los sindesmofitos de la hiperostosis esquelética idiopática difusa (en inglés, DISH), que en ocasiones afectan a articulaciones de la pelvis, pero en este paciente llama la atención la práctica ausencia de afectación a otros niveles. Sólo presentaba muy incipientes sindesmofitos en la articulación sacroilíaca izquierda y entre los cuerpos vertebrales T11 y T12.

GALERÍA DE IMÁGENES

Ecografía musculoesquelética: Patología traumatológica en la consulta de reumatología

Senabre JM, Salas E, Santos-Soler G, Rosas J

Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

Correspondencia: Dr. José Miguel Senabre. Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Avda Jaime Botella Mayor, 7. 03570 Villajoyosa. Alicante

✉ senabre@hotmail.com

Imagen 1. Ecografía de rodilla izquierda. Exploración longitudinal sobre rótula. Se observa solución de continuidad en cortical ósea de márgenes irregulares con señal Doppler de partes blandas adyacentes. La paciente consultó por cuadro de dolor y tumefacción en la rodilla, tras contusión una semana antes. Diagnóstico: fractura rotuliana.

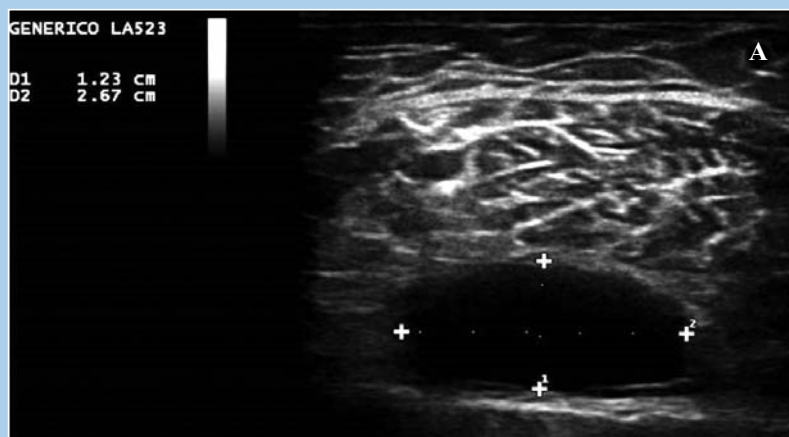
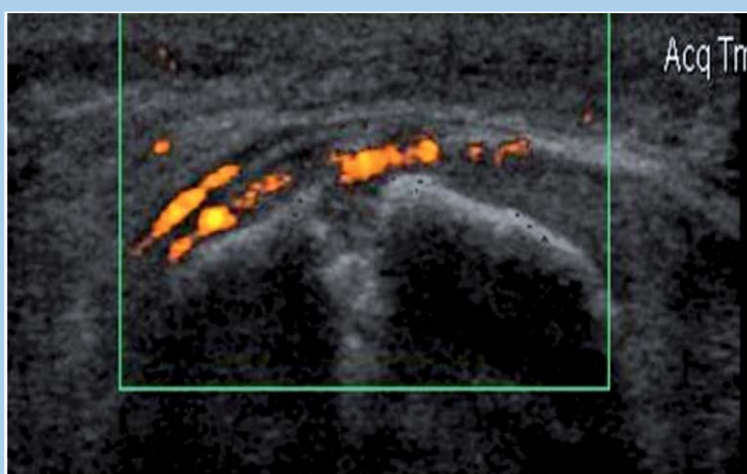


Imagen 2. Ecografía de rodilla derecha. Exploración transversal (A) y longitudinal (B) sobre pantorrilla. Se observa colección anecoica por debajo de gemelo interno compatible con hematoma. Mediante punción se obtuvo 22 cc de líquido serohe-mático. El paciente se quejaba de dolor tras actividad deportiva intensa. Diagnóstico: hematoma muscular.

