

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Vasculitis por IgA con compromiso gastrointestinal en un adolescente: Reporte de un caso y revisión de la literatura

Kerly Janina Cruz Mayor,¹ José Franco Litardo²

¹Médico Internista Reumatóloga. Hospital Naval de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

²Médico Internista. Hospital Naval de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

IgA vasculitis with gastrointestinal involvement in an adolescent: A case report and literature review

PALABRAS CLAVE

Vasculitis por IgA, Henoch-Schönlein, afectación gastrointestinal, caso clínico

KEYWORDS

IgA vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, gastrointestinal involvement, case report

CORRESPONDENCIA

Dra. Kerly Janina Cruz Mayor
naninac@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-5585-6630>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

Fecha de recepción: 22/01/2026
Fecha de aceptación: 16/03/2026

RESUMEN

La vasculitis por IgA es la vasculitis sistémica más frecuente en la edad pediátrica y adolescencia, caracterizada por depósito de inmunocomplejos de IgA en vasos de pequeño calibre. Las manifestaciones clínicas incluyen púrpura palpable, dolor abdominal, artritis y posible compromiso renal; la afectación gastrointestinal puede simular un abdomen agudo y representar un reto diagnóstico. Se presenta el caso de un paciente adolescente de 17 años de edad con dolor abdominal severo asociado a lesiones purpúricas en extremidades inferiores. Se realizaron estudios de laboratorio, tomografía abdominopélvica y endoscopia digestiva, además de biopsia cutánea para estudio histopatológico; no se efectuó inmunofluorescencia directa por no estar disponible en el hospital. La endoscopia evidenció compromiso gastrointestinal y la biopsia cutánea mostró vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos, estableciéndose el diagnóstico definitivo de vasculitis por IgA (IgAV). El paciente fue tratado con glucocorticoides orales y ante la persistencia de dolor abdominal, recibió pulsos intravenosos, evolucionando favorablemente y sin evidencia de afectación renal. Este caso resalta la importancia de considerar la vasculitis por IgA en adolescentes con dolor abdominal agudo y púrpura palpable, ya que el diagnóstico clínico patológico y el tratamiento oportuno permite prevenir complicaciones graves.

ABSTRACT

IgA vasculitis is the most common systemic vasculitis in childhood and adolescence, characterized by the deposition of IgA immune complexes in small blood vessels. Clinical manifestations include palpable purpura, abdominal pain, arthritis, and possible renal involvement; gastrointestinal involvement can mimic an acute abdomen and present a diagnostic challenge. We present the case of a 17-year-old adolescent patient with severe abdominal pain associated with purpuric lesions on the lower extremities. Laboratory studies, abdominopelvic computed tomography, and digestive endoscopy were performed, in addition to a skin biopsy for histopathological examination; direct immunofluorescence was not performed because it was not available at the hospital. The endoscopy revealed gastrointestinal involvement, and the skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis of small vessels, establishing the definitive diagnosis of IgA vasculitis (IgAV). The patient was treated with oral glucocorticoids, and due to persistent abdominal pain, received intravenous pulses, progressing favorably with no evidence of renal involvement. This case highlights the importance of considering IgA vasculitis in adolescents with acute abdominal pain and palpable purpura, as timely clinical and pathological diagnosis and treatment can prevent serious complications.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis por IgA (anteriormente denominada púrpura de Schönlein-Henoch) es una vasculitis leucocitoclástica sistémica, mediada por inmunocomplejos con depósito predominante de inmunoglobulina A en pequeños vasos.¹ Clínicamente se caracteriza por la presencia de púrpura palpable, manifestaciones gastrointestinales (como dolor o sangrado abdominal), artralgias o artritis y glomerulonefritis.^{2,3} En la actualidad los criterios de Clasificación EULAR/PRINTO/PRES constituyen la referencia más utilizada para su diagnóstico como se observa en la Tabla 1. Aunque dichos criterios fueron desarrollados inicialmente para población pediátrica, han demostrado utilidad y aplicabilidad en adolescentes y adultos en la práctica clínica actual.⁴

Tabla 1. Criterios de Clasificación EULAR/PRINTO/PRES*

OBLIGATORIO: Púrpura o petequias con predominio en las extremidades inferiores
Y
Uno o más de los siguientes 4 criterios:
• Dolor abdominal (difuso de inicio agudo)
• Artritis o artralgia (de inicio agudo)
• Afectación renal (proteinuria y/o hematuria)
• Vasculitis leucocitoclástica con depósitos predominantes de IgA o CMN proliferativa con depósitos predominantes de IgA
Sensibilidad 100%; especificidad 87%

IgA immunoglobulin A-associated, EULAR/PRINTO/PRES European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Organisation/Paediatric Rheumatology European Society

La vasculitis por IgA es la vasculitis más frecuente en la edad pediátrica, especialmente entre los 3 y 10 años de edad, aunque también puede presentarse en adolescentes y adultos.¹ El compromiso gastrointestinal es una de las manifestaciones sistémicas más comunes y puede constituir el síntoma inicial en un número significativo de casos.^{5,6} Este compromiso se atribuye en parte a la participación de las placas de Peyer como sitios inductores de la respuesta inmunitaria mediada por IgA.⁵

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen dolor abdominal tipo cólico, náuseas, vómitos y en algunos casos, sangrado digestivo secundario a la afectación vasculítica de la mucosa y submucosa.^{6,7} Aunque la mayoría de los casos presentan un curso autolimitado, pueden desarrollarse complicaciones graves como edema significativo de la pared intestinal, isquemia, necrosis, perforación o intususcepción, esta última considerada la complicación quirúrgica más frecuente.

El manejo del compromiso gastrointestinal continúa siendo motivo de debate, particularmente en relación con el uso de glucocorticoides y terapias inmunosupresoras en casos con presentación severa. Asimismo, se ha descrito una posible asociación entre inmunológicos e inflamatorios, lo que sugiere la importancia de una evaluación integral en determinados pacientes.^{8,9}

JUSTIFICACIÓN

La vasculitis por IgA es una entidad frecuente en la infancia, sin embargo, su presentación en ado-

lescentes puede asociarse a manifestaciones clínicas más floridas y a un mayor riesgo de compromiso sistémico en comparación con niños de menor edad. El compromiso gastrointestinal puede constituir la manifestación inicial e incluso predominante, simulando cuadros de abdomen agudo y dificultando el diagnóstico oportuno.

La descripción de casos en este grupo etario resulta relevante debido a que la edad adolescente representa un periodo de transición clínica entre la presentación pediátrica clásica y las formas descritas en adultos, lo que puede implicar variaciones en evolución y en la toma de decisiones terapéuticas. Este reporte aporta evidencia sobre los desafíos diagnósticos y terapéuticos del compromiso gastrointestinal en las vasculitis por IgA en adolescentes, contribuyendo a fortalecer el reconocimiento temprano y el manejo adecuado de sus posibles complicaciones.

Objetivo:

- Describir la presentación clínica, el abordaje diagnóstico y el manejo terapéutico de un paciente adolescente con vasculitis por IgA y afectación gastrointestinal.
- Resaltar la importancia de un alto índice de sospecha en el contexto de un cuadro abdominal agudo para lograr un diagnóstico oportuno, así como destacar la relevancia de un enfoque multidisciplinario para optimizar los resultados clínicos en esta población de pacientes.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente masculino de 17 años de edad, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de relevancia. No refirió alergias conocidas, consumo de medicamentos recientes ni exposición a tóxicos.

Acudió por un cuadro clínico de tres semanas de evolución caracterizado inicialmente por lesiones purpúricas localizadas en extremidades inferiores, con posterior extensión en tronco y extremidades superiores. Se acompañó de artralgias en muñecas y articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, así como dolor abdominal tipo cólico, localizado en epigastrio y mesogastrio, sin factores exacerbantes ni atenuantes identificados. No presentó fiebre u otros síntomas sistémicos asociados.

Durante la exploración física se encontró hemodinámicamente estable. Presentó abdomen blando, poco deprimible y doloroso a la palpación en epigastrio y mesogastrio, sin signos de irritación peritoneal con ruidos hidroaéreos conservados. El examen cardiopulmonar no mostró alteraciones. A nivel cutáneo se observó dermatosis polimorfa caracterizada por máculas y pápulas eritematosas, algunas vesiculares y otras en fase de costra, de carácter pruriginoso, distribuidas en piernas, pies, codos y manos (Figuras 1: A,B,C). Al momento de la evaluación no se evidenció limitación funcional ni compromiso músculo-esquelético.

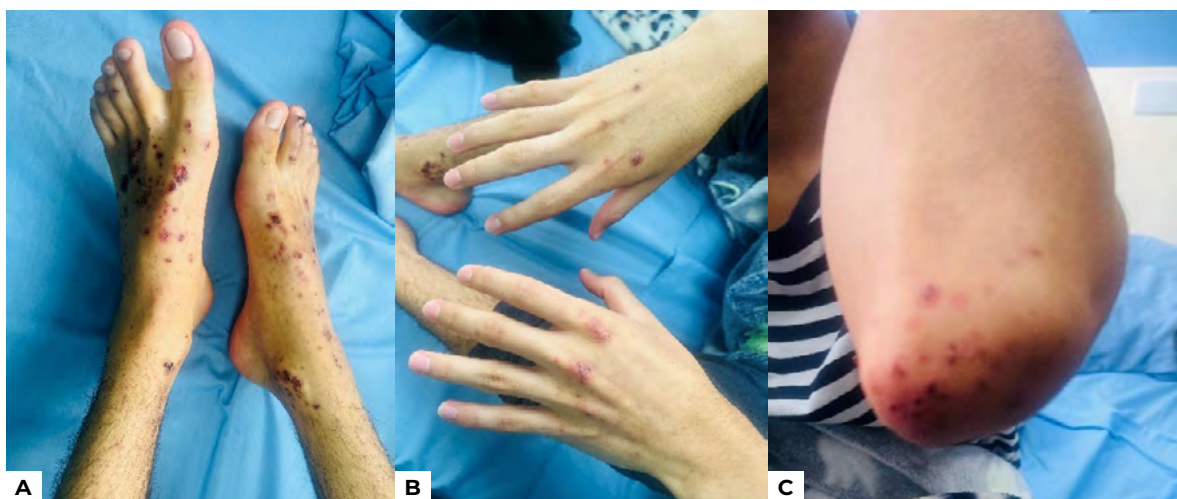


Figura 1.

HALLAZGOS DE LABORATORIO E IMÁGENES

Los estudios de laboratorio de ingreso reportaron leucocitosis ($16.030/\mu\text{L}$) con neutrofilia ($12.300/\mu\text{L}$), hemoglobina $13,9 \text{ g/dl}$, hematocrito $40,8\%$, plaquetas en $434.000/\mu\text{L}$, urea ($32,91 \text{ mg/dl}$) y creatinina ($0,92 \text{ mg/dl}$). Enzimas hepáticas, glucosa y electrolitos se encontraron dentro de parámetros normales. La proteína C reactiva (PCR) fue positiva ($6,31 \text{ mg/dl}$). El examen general de orina no mostró alteraciones.

En la evaluación de causas infecciosas, las serologías para VIH, VDRL, Herpes Virus I y II, y virus de hepatitis A, B y C fueron negativas. Los estudios inmunológicos evidenciaron niveles normales de complemento, con resultados negativos para ANA, Anti-DNA, Anti-Sm, anticuerpos antifosfolípidos, Anti-SSA, Anti-SSB, factor reumatoide, Anti-CCP, Anti-JO1 y ANCA. Los niveles séricos de IgG (1260 mg/dl) e IgA (160 mg/dl) se reportaron normales sin embargo no excluye el diagnóstico. La determinación de crioglobulinas no fue realizada.

La búsqueda de sangre oculta en heces resultó positiva, con detección de *Helicobacter pylori*. Por ello, se efectuó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), que evidenció gastropatía inflamatoria petequeal en cuerpo gástrico, presencia de vaso angiodisplásico en fundus gástrico, así como úlcera bulbar y en la segunda porción del duodeno.

El estudio histopatológico de la mucosa duodenal mostró hiperplasia epitelial con cambios inflamatorios reactivos y un infiltrado inflamatorio mixto en el estroma, que focalmente se introducía en el epitelio glandular, hallazgos compatibles con úlcera duodenal.

La tomografía computarizada simple (TAC) de abdomen y pelvis no reveló alteraciones en hígado, vesícula biliar, bazo, páncreas ni riñones. Se describió estómago escasamente distendido, con importante dilatación de asas centrales compatible con íleo focal, además de adenopatías inguinales y femoral derecha.

La biopsia de piel reportó acantosis con espongiosis moderada, hiperqueratosis focal y formación de escamocosta. La dermis papilar y reticular mostró infiltrado inflamatorio mixto perivascular, compuesto por linfocitos y polimorfonucleares, con infiltración transmural de neutrófilos, extravasación de glóbulos rojos y edema endotelial. No se observaron granulomas, necrosis ni células malignas. El cuadro histológico fue consistente con vasculitis. (Figura 2: A-B).

Tratamiento

El paciente recibió manejo de soporte con hidratación abundante, analgésicos y anticolinérgicos. Debido a la persistencia del dolor abdominal, se administraron pulsos de metilprednisolona intravenosa (1 g/día por tres días), con posterior transición a corticoides orales a dosis de 1 mg/kg/día durante 6 semanas realizando su descenso gradual semanal de 10 mg hasta llegar a la dosis de 5 mg por día, observándose una respuesta clínica favorable.

Dado el resultado positivo para *Helicobacter pylori* y los hallazgos endoscópicos, se instauró tratamiento antibiótico de primera línea correspondiente para la erradicación de la infección.

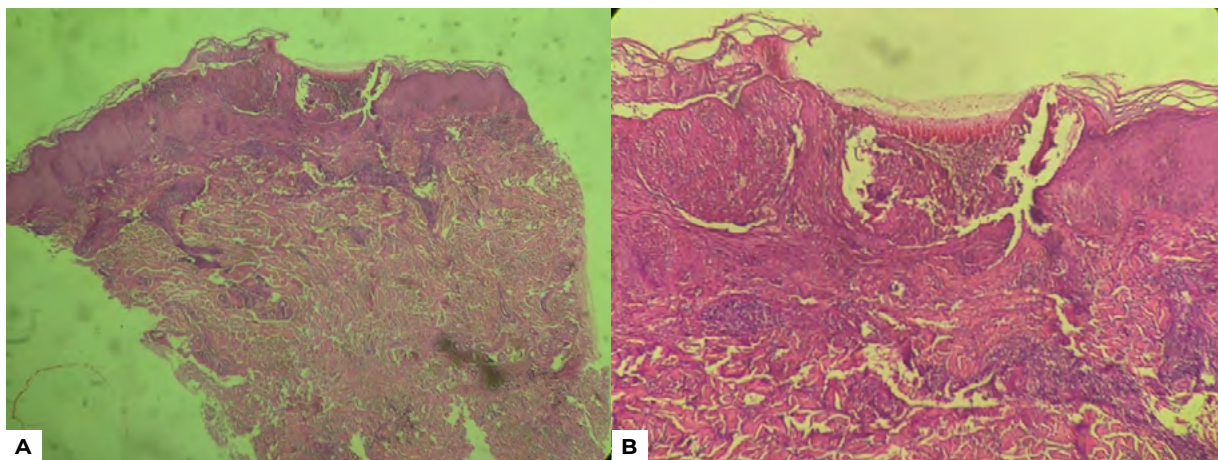


Figura 2.

DISCUSIÓN

La Vasculitis por IgA (IgAV) es un tipo de vasculitis que se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos de IgA1 en las paredes de vasos pequeños y tejidos manifestando una tríada clínica caracterizada por púrpura palpable (100%) con dolor abdominal (51 – 56%), artritis (66–74%) y hematuria (30 – 55%).¹⁰ Se considera usualmente más severa en adolescentes y su pronóstico se relaciona principalmente con el compromiso del tracto gastrointestinal y renal.¹¹ Por otro lado, se calcula una incidencia de alrededor de 0,8 a 2,2 de casos por 100 000 habitantes en la población pediátrica tardía, con una ligera predisposición por el sexo masculino con una razón de 1,5:1.¹⁰ Su etiopatogenia es desconocida, sin embargo, se aceptan diferentes agentes desencadenantes tales como el estreptococo del grupo A, el virus de la parainfluenza y parvovirus, *H. pylori* y SARS-CoV-2. Por esta razón, consideramos que la exposición al *H. Pylori* fue el agente desencadenante de la vasculitis en nuestro paciente.¹²

Con respecto a las manifestaciones clínicas en adolescentes las lesiones cutáneas típicas de la IgAV es la presencia de púrpuras palpables que se presentan de forma predominante, aunque no exclusivas en glúteos y extremidades inferiores.¹³ Por otro lado, cuando se presentan lesiones atípicas con una distribución inusual como cara, tronco o dorso de manos y pies de tipo vesiculares o presencia de úlceras se debe realizar una biopsia de piel que incluya tinción específica para IgA.⁹ Se consideró importante realizar biopsia de piel por la extensión de las lesiones y para descartar otras formas de vasculitis, como la vasculitis asociada a ANCA, especialmente en personas mayores que pueden presentar inicialmente características compatibles con IgAV.¹⁴

Aunque no se realizó inmunofluorescencia directa para demostrar depósitos predominantes de IgA debido a que esta técnica no se encuentra disponible en nuestro centro hospitalario, el diagnóstico se sustentó en la correlación clínico-patológica, considerando la presencia de púrpura palpable de predominio en extremidades inferiores asociada a artralgiyas y compromiso gastrointestinal, junto con hallazgos histológicos compatibles y exclusión de otras causas de vasculitis sistémica. En concordancia con los criterios EULAR/PRINTO/PRES, el cuadro clínico fue consistente con vasculitis por IgA con afectación gastrointestinal. De igual forma, se debe mencionar que el paciente presentó

niveles séricos de IgG e IgA normales sin embargo no excluye el diagnóstico.

En las manifestaciones gastrointestinales, el principal síntoma es el dolor abdominal espasmódico (50%), de tipo posprandial que se localiza habitualmente en epigastrio y hemiabdomen inferior, que se puede acompañar con vómitos (26,7%), presencia de sangre en heces (9,2%) y diarrea (2,5%), estos síntomas aparecen dentro de la primera semana después del inicio de las lesiones cutáneas.¹⁵

El diagnóstico puede confirmarse mediante esofago-duodenoscopia o colonoscopia que permiten localizar con mayor precisión las lesiones, además de la obtención de muestras de biopsias para análisis histopatológico. Las estadísticas muestran que el duodeno y el íleon terminal son los dos segmentos más frecuentemente afectados por IgAV, respectivamente.^{16,17} La TAC abdomino-pélvica muestra principalmente engrosamiento de la pared intestinal. Los estudios endoscópicos presentan lesiones más diversas como ulceraciones, eritema mucoso y/o púrpura.¹⁸ El presente caso clínico concuerda con estas referencias.

El abordaje terapéutico se basa en el curso clínico de la enfermedad, por lo que, en pacientes no graves, la eficacia de los GC para prevenir la aparición de complicaciones gastrointestinales graves, como la invaginación intestinal o la perforación, sigue siendo controvertida,¹⁹ ya que la mayoría de los pacientes mejoran espontáneamente. El uso de inmunosupresores se utilizan mayormente en caso de superposición o alta sospecha de vasculitis asociada a ANCA (VAA) y poliarteritis nodosa (PAN).²⁰ En el paciente se inició tratamiento con GC orales; por persistencia de dolor abdominal severo y elevación de reactantes de fase aguda se optó por pulsos de corticoides durante 3 días. No existían criterios de sospecha clínicos o inmunológicos para pensar en otro tipo de vasculitis ni afectación renal concomitante por lo que se evitaron los inmunosupresores.

CONCLUSIONES

La vasculitis por IgA en adolescentes puede presentar un compromiso gastrointestinal significativo que simule un cuadro de abdomen agudo, representando un desafío diagnóstico. Aunque la enfermedad es más frecuente en niños pequeños, la edad adolescente

puede asociarse a manifestaciones clínicas más extensas o atípicas. El pronóstico a corto plazo depende de la gravedad del compromiso gastrointestinal, mientras que el seguimiento debe orientarse a la detección temprana de afectación renal tardía. En el presente caso se observa una forma atípica de presentación en un adolescente, por lo que se debe considerar esta vasculitis en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor abdominal agudo con lesiones purpúricas.

Los síntomas gastrointestinales en el momento del diagnóstico constituyen el mejor predictor de recurrencias y complicaciones, por lo que la detección temprana de la afectación digestiva por medio de endoscopia e histopatología fue clave para un manejo oportuno. La detección y erradicación del *H. pylori* se tradujeron en una evolución clínica favorable. A su vez, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno pudiera prevenir el desarrollo de todas las manifestaciones extraintestinales de esta bacteria.

Se deben utilizar glucocorticoides en pacientes con manifestaciones abdominales. La morbilidad y mortalidad asociadas con manifestaciones gastrointestinales graves siguen siendo elevadas. Es pertinente un enfoque terapéutico individualizado; es necesario un plan de tratamiento personalizado basado en la gravedad de la enfermedad, las características del paciente y sus comorbilidades.

REFERENCIAS

1. Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0815/p229.html>
2. Khader Y, Burmeister C, Patel D, Ambati A, Altorok N. Henoch-Schonlein Purpura Presenting as Upper Gastrointestinal Bleed in an Adult Patient. *Cureus*. 14 de marzo de 2021;13(3):e13879. doi:10.7759/cureus.13879 PubMed PMID: 33868843; PubMed Central PMCID: PMC8043251.
3. Castañeda S, Quiroga-Colina P, Floranes P, Uriarte-Ecenarro M, Valero-Martínez C, Vicente-Rabaneda EF, et al. IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein Purpura): An Update on Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. enero de 2024;13(21):6621. doi:10.3390/jcm13216621
4. Bayindir Y, Grayson PC, Gribbons KB, Demir S, Audemard-Verger A, Ponte C, et al. Performance in adults of the EULAR/PRINTO/PRES (Ankara 2008) classification criteria for IgA vasculitis. *RMD Open*. 21 de julio de 2025;11(3):e005728. doi:10.1136/rmdopen-2025-005728 PubMed PMID: 40695543; PubMed Central PMCID: PMC12281324.
5. Audemard-Verger A, Pillebout E, Amoura Z, Cacoub P, Jourde-Chiche N, Lioger B, et al. Gastrointestinal involvement in adult IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): updated picture from a French multicentre and retrospective series of 260 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de octubre de 2020;59(10):3050-7. doi:10.1093/rheumatology/keaa104 PubMed PMID: 32211770.
6. Soowamber M, Weizman AV, Pagnoux C. Gastrointestinal aspects of vasculitides. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2017;14(3):185-94. doi:10.1038/nrgastro.2016.179
7. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 1 de septiembre de 2019;58(9):1607-16. doi:10.1093/rheumatology/kez041 PubMed PMID: 30879080.
8. Mărginean CD, Mărginean CO, Meliç LE. Helicobacter pylori-Related Extraintestinal Manifestations—Myth or Reality. *Children (Basel)*. 4 de septiembre de 2022;9(9):1352. doi:10.3390/children9091352 PubMed PMID: 36138661; PubMed Central PMCID: PMC9497822.
9. Harris BW, Maxfield L, Hunter A, Alhadj M, Ban B, Pulsipher KJ. Worldwide Distribution and Extracutaneous Manifestations of Henoch-Schönlein Purpura in Adults: Narrative Review. *JMIR Dermatol*. 25 de enero de 2024;7:e49746. doi:10.2196/49746 PubMed PMID: 38271008; PubMed Central PMCID: PMC10853858.
10. Figueroa DGM, Lage SFP, Narváez SVC, Jaramillo CNB, Saltos MDÁ. Vasculitis por Inmunoglobulina a (Iga) en el Paciente Masculino de 20 Años de Edad. Reporte de Caso y Revisión Bibliográfica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 10 de julio de 2023;7(3):7802-16. doi:10.37811/cl_rcm.v7i3.6759
11. Afectación gastrointestinal en la vasculitis por IGA del adulto | Reumatología | Oxford Academic [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2025]. Dis-

- ponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/59/10/2659/5903100?redirectedFrom=fulltext>
12. Xiong LJ, Mao M. Current views of the relationship between *Helicobacter pylori* and Henoch-Schönlein purpura in children. *World J Clin Pediatr.* 8 de febrero de 2016;5(1):82-8. doi:10.5409/wjcp.v5.i1.82 PubMed PMID: 26862506; PubMed Central PMCID: PMC4737697.
 13. Solano VL, Mata AO, Garita SS. Diagnóstico y tratamiento de la Vasculitis por IgA. *Revista Medica Sinergia.* 1 de abril de 2022;7(4):e791-e791. doi:10.31434/rms.v7i4.791
 14. Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czml J, Atzenhoffer M, Guillevin L, Salem JE, et al. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmunity Reviews.* 1 de enero de 2021;20(1):102707. doi:10.1016/j.autrev.2020.102707
 15. Du L, Wang P, Liu C, Li S, Yue S, Yang Y. Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. *Clin Rheumatol.* enero de 2021;40(1):43-52. doi:10.1007/s10067-020-05166-5 PubMed PMID: 32557258.
 16. Servioli LF. Vasculitis por IgA del adulto. Revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Medicina Interna.* diciembre de 2024;9. doi:10.26445/09.01.15
 17. Hočevár A, Rotar Z, Jurčić V, Pižem J, Čučnik S, Vizjak A, et al. IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. *Arthritis Res Ther.* 2 de marzo de 2016;18:58. doi:10.1186/s13075-016-0959-4 PubMed PMID: 26935833; PubMed Central PMCID: PMC4774143.
 18. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J Gastroenterol.* 14 de septiembre de 2014;20(34):11950-61. doi:10.3748/wjg.v20.i34.11950 PubMed PMID: 25232230; PubMed Central PMCID: PMC4161781.
 19. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol.* 1 de octubre de 2021;43(5):729-38. doi:10.1007/s00281-021-00874-9
 20. Hu YC, Yang YH, Chiang BL. Immunoglobulin A vasculitis: The clinical features and pathophysiology. *Kaohsiung J Med Sci.* julio de 2024;40(7):612-20. doi:10.1002/kjm2.12852 PubMed PMID: 38828518; PubMed Central PMCID: PMC11895584.