

Vol.18 No.1 2024

Editorial

10. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2, nueva droga para el arsenal reumatológico?
Mayra Castillo Jurado

Reporte de Casos Clínicos

14. Dermatomiositis como presentación paraneoplásica de cáncer de cervix. Reporte de caso
Johanna Román Bermeo¹, Daniel Morán Riquero, Yadira Guamán, Karina Bravo Cañar
19. Infección por virus BK y citomegalovirus en un adolescente con lupus eritematoso sistémico: Reporte de un caso
Richard Eduardo Loor Chavez, María de los Ángeles Costta Michuy
25. Patrón colestásico y enfermedad autoinmune: Una relación suspicaz
Franklin Uguña, Carlos Rivera Castellanos, Juan Bastidas

Imágenes en Reumatología

30. NIU en síndrome de Sjögren
Ignacio Lasierra Lavilla, Mario Nicolás Albani Pérez, David Galindo Rodríguez, Sara Plou Izquierdo

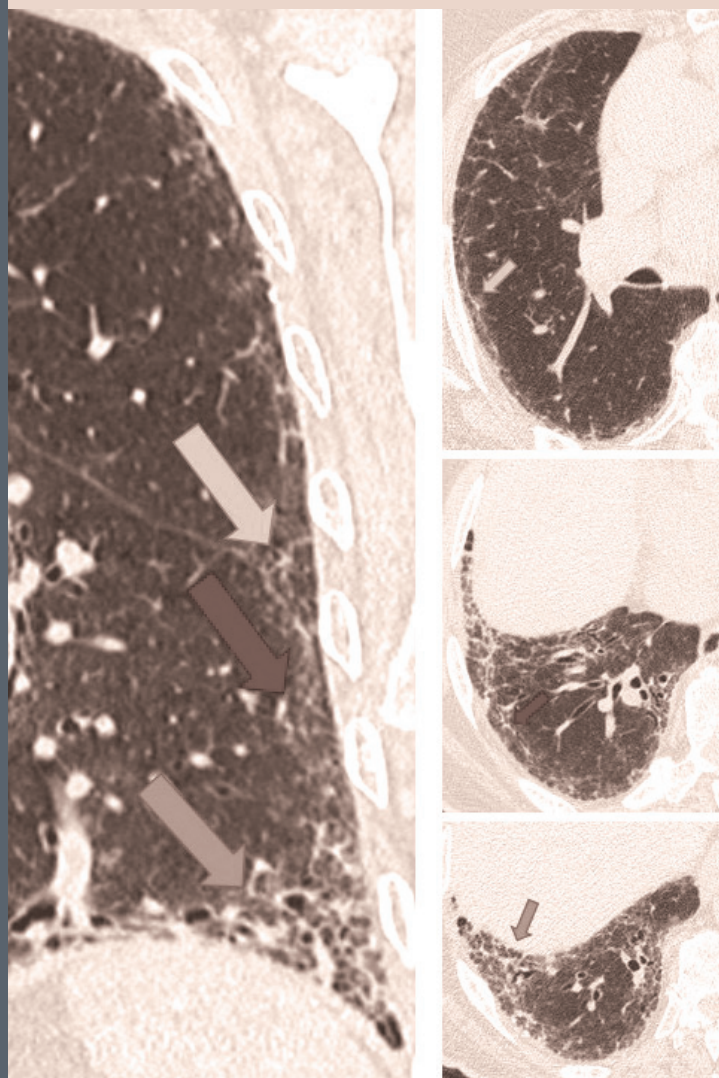


REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**



SOCIEDAD
ECUATORIANA DE
REUMATOLOGÍA

Órgano de difusión oficial de la
Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.





REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**

Publicación Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología (SER)

e-ISSN 2953-6332

**Volumen 18
Número 1
Abril 2024**

www.reumatologiaaldia.com

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con enfermedades reumáticas.

Se publica cada cuatro meses (marzo, julio, noviembre) y está dirigida al cuerpo médico: Reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

EDITORIA

Dra. Sara Vargas López
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

EDITORAS ASOCIADAS

Dra. Mayra Castillo
*Hospital de Especialidades Teodoro
Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador*

Dra. Gabriela García
*Hospital José Carrasco Arteaga.
Cuenca, Ecuador*

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Amada Barcia
*Hospital General Instituto Ecuatoria-
no de Seguridad Social. Portoviejo,
Ecuador*

Dra. Wendy Calapaqui Aguirre
*Universidad San Francisco de Quito.
Quito, Ecuador*

Dr. Ingacio Gandino
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Sergio Guevara
Hospital Santa Inés. Cuenca, Ecuador

Dr. José González Paredes
Hospital Alcívar. Guayaquil, Ecuador

Dra. Cristina Herrera
*Hospital Roberto Gilbert E. Guayaquil,
Ecuador*

Dra. Beatriz León
*Universidad San Francisco de Quito.
Quito, Ecuador*

Dr. Rafael López Martínez
*Hospital Luis Vernaza. Guayaquil,
Ecuador*

Dra. Liudmila Maldonado
*Hospital de Especialidades Teodoro
Maldonado Carbo. Guayaquil, Ecuador*

Dr. Mario Moreno
Clínica Kennedy. Guayaquil, Ecuador

Dr. Carlos Ríos Acosta
*CERER. Centro de Reumatología y
Rehabilitación. Guayaquil, Ecuador*

Dra. Marina Scolnik
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Enrique Soriano
*Hospital Italiano de Buenos Aires.
Buenos Aires, Argentina*

Dr. Carlos Vallejo
*Pontificia Universidad Católica del
Ecuador. Quito, Ecuador*

Dra. Claudia Vera
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

Dr. Andrés Zúñiga
*Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil. Guayaquil, Ecuador*

Dr. Antonio Wong
*Centro de Especialidades REUMA-
DERM. Babahoyo, Ecuador*

Tabla de contenido

Editorial

10 Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2, nueva droga para el arsenal reumatológico?

Mayra Castillo Jurado

Reporte de Casos Clínicos

14 Dermatomiositis como presentación paraneoplásica de cáncer de cervix. Reporte de caso

Johanna Román Bermeol, Daniel Morán Riquero, Yadira Guamán, Karina Bravo Cañar

19 Infección por virus BK y citomegalovirus en un adolescente con lupus eritematoso sistémico: Reporte de un caso

Richard Eduardo Loor Chavez, María de los Ángeles Costta Michuy

25 Patrón colestásico y enfermedad autoinmune: Una relación suspicaz

Franklin Uguña, Carlos Rivera Castellanos, Juan Bastidas

Imágenes en Reumatología

30 NIU en síndrome de Sjögren

Ignacio Lasierra Lavilla, Mario Nicolás Albani Pérez, David Galindo Rodríguez, Sara Plou Izquierdo

Table of contents

Editorial

- 10 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, a new drug for the rheumatological arsenal?**

Mayra Castillo Jurado

Case Reports

- 14 Dermatomyositis as a paraneoplastic presentation of cervical cancer: a case report**

Johanna Román Bermeol, Daniel Morán Riquero, Yadira Guamán, Karina Bravo Cañar

- 19 BK virus and cytomegalovirus infection in an adolescent with systemic lupus erythematosus: Case report**

Richard Eduardo Loor Chavez, María de los Ángeles Costa Michuy

- 25 Cholestatic pattern and autoimmune disease: A suspicious relationship**

Franklin Uguña, Carlos Rivera Castellanos, Juan Bastidas

Images in Rheumatology

- 30 UIP in Sjögren's syndrome**

Ignacio Lasierra Lavilla, Mario Nicolás Albani Pérez, David Galindo Rodríguez, Sara Plou Izquierdo

Normas de publicación

Se invita a autores a enviar sus trabajos científicos para que sean considerados en la publicación de la Revista Reumatología al Día, previa revisión y clasificación del comité editorial.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

Nomenclatura de la revista: RevReumDía

NORMAS GENERALES

Los manuscritos dirigidos a la editora de la Revista Reumatología al Día deben enviarse a través de nuestro sistema de envío en línea, disponible en el sitio web:

www.reumatologiaaldia.com

PASOS PARA ENVIAR UN NUEVO MANUSCRITO

1. Inicie sesión en **www.reumatologiaaldia.com** con una cuenta existente. Si está enviando por primera vez, cree una nueva cuenta.
2. Siga todas las instrucciones en línea.
3. Al finalizar las instrucciones, recibirá un correo electrónico confirmando el envío del manuscrito. En caso de no recibir el correo, comuníquese con: **reumatologiaaldia@gmail.com**

Los manuscritos que incumplan con los requisitos descritos en esta guía para autores serán devueltos a los autores para su revisión antes de que el editor los revise.

ÉTICA

Los autores deben incluir una declaración de que el estudio se realizó con plena aprobación de la junta de ética de su institución. Los manuscritos que involucren personas y/o animales deben cumplir con los estándares de ética de las juntas u organismos de ética locales, nacionales o institucionales.

En el caso de utilizar datos del paciente, los autores deben incluir una declaración que indique que han obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente para publicar el material, y los autores deben enviar dicha declaración al momento de enviar un manuscrito.

Todo material fotográfico deberá anular la identificación de los pacientes para su revisión por pares y publicación, salvo que su identidad se considere necesaria para la interpretación de la investigación.

En el caso en el que se requiera material visual que no pueda ocultar la identificación por completo del paciente, se debe incluir su consentimiento.

La Revista se reserva el derecho de rechazar trabajos si los aspectos éticos están en duda según la opinión del Comité Editorial.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos que cumplan con los requisitos iniciales, serán enviados a revisores académicos científicos especialistas en el tema, nacionales e internacionales que evaluarán exhaustivamente los artículos.

El proceso de selección de revisores se realizará de manera arbitraria y doble ciego para mantener la identidad de los autores en anonimato. La lista de revisores se encuentra en todos los números de la revista Reumatología al Día.

POLÍTICA DE RETIRO

Los artículos pueden ser retirados por los autores mediante una solicitud de retiro indicando una razón convincente. La carta debe estar firmada por todos los autores y enviada a detallar correo de revista.

La revista tiene derecho a retirar el artículo si se determina que el artículo viola la ética de publicación, como publicación duplicada, envíos múltiples, plagio, uso fraudulento de datos o afirmaciones falsas de autoría.

El proceso de retiro se considera completo solo con la confirmación del editor.

GUÍAS PARA MANUSCRITOS

Se aceptarán para su publicación editoriales, artículos originales, inéditos, cartas al editor, artículos de revisión, reportes de casos, imágenes en reumatología después de una revisión exitosa y con la condición de que se envíen únicamente a esta revista.

El tema puede estar relacionado con el amplio campo de la reumatología, la inmunología, las enfermedades infecciosas, los temas ortopédicos o la educación médica relacionada con las enfermedades reumáticas.

TIPOS DE MANUSCRITOS

Editoriales

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: máximo de 20

Artículos Originales

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones
- *Recuento de palabras*: máximo de 3500
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 30, máximo de 100

Cartas al Editor

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 800
- *Autores*: máximo de 2
- *Tablas y figuras*: máximo de 2, combinadas
- *Referencias*: máximo de 10

Artículos de Revisión

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones
- *Autores*: máximo de 4
- *Recuento de palabras*: máximo de 4000
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo 50, máximo de 125

Imágenes en Reumatología

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 250
- *Autores*: máximo de 4
- *Figuras*: máximo 2
- *Referencias*: máximo de 5

Reportes de casos

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Autores*: máximo de 4
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 10, máximo de 30

PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse en archivo editable y deben seguir las siguientes pautas de preparación:

Carta de presentación

Los manuscritos deben ir acompañados de una carta de presentación que indique que el manuscrito final ha sido visto y aprobado por todos los autores, que incluya la declaración de la originalidad del manuscrito y que no ha sido remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista. La carta de presentación debe indicar el tipo de manuscrito enviado. Por ejemplo, artículo original, artículo de revisión, etc.

Formato y Estructura

Los manuscritos deben ser redactados con letra Arial, espaciado simple y puntaje de 11, indicando en el texto la ubicación de las tablas, gráficos y fotografías.

Los manuscritos deben incluir las siguientes secciones*:

- Título
- Autor(es)
- Resumen
- Introducción
- Materiales y Métodos
- Resultados
- Conclusión
- Conflictos de Intereses
- Reconocimiento / Fuentes de financiamiento
- Bibliografía
- Tablas, gráficos y fotografías
- Anexos

**No se requieren resúmenes para editoriales, cartas al editor o imágenes en reumatología.*

Título

- Los títulos están limitados a 20 palabras.

Autor(es)

- Lista de autores (Apellidos, Nombres) con información de correspondencia de cada autor y ORCID.
- Debe incluirse una sola afiliación del autor con nombre y dirección de la institución, servicio o facultad, departamento, ciudad y país.
- Se debe determinar el autor de contacto principal para correspondencia.

Resumen

- Resumen en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés, con un mínimo de 3 y un máximo de 6.
- Los artículos originales (250 palabras) y los artículos de revisión (250 palabras) deben incluir un resumen estructurado que describa brevemente el objetivo, los materiales y métodos, los resultados y la conclusión.
- Los resúmenes de artículos de revisión no estructurados (250 palabras) deben proporcionarse en formato de párrafo no estructurado.

Bibliografía

- El formato ha incorporar para la bibliografía debe ser Vancouver.
- Numere las referencias consecutivamente en el orden en que se mencionan en el texto, identificando las referencias en texto, tablas y leyendas mediante números arábigos (entre paréntesis).
- Cada referencia debe incluir el hipervínculo correspondiente al DOI.
- Los autores son responsables de la exactitud de las referencias, que deben verificarse con las fuentes originales en el manuscrito y en la prueba de página.
- Cuando haya 7 o más autores, se deben enlistar solo 3 y agregar "et al". De lo contrario, liste todos los autores.

Tablas, gráficos, fotografías y anexos

- Igual que los manuscritos, las tablas, gráficos, fotografías, suplementos de datos y los anexos deben enviarse en archivos separados, editables.
- Deben incluirse las leyendas de tablas, gráficos y fotografías al final del manuscrito, posterior a la bibliografía.
- Únicamente para la revisión de pares, dichos documentos deben ser enviados en baja resolución, en formato .jpg.
- Las tablas y gráficos deben enviarse en blanco y negro, a menos que el color sea necesario para una interpretación adecuada—a discreción del Editor.
- Todos los datos de la tabla deben estar basados en celdas y ser totalmente editables. Evite el uso de formato especial dentro de las tablas, como tabulaciones, celdas fusionadas, etc.
- Para la publicación final, las tablas, gráficos y fotografías en color deben guardarse como CMYK (no RGB), en formato .jpg, con resolución de 300 ppp.

POST ACEPTACIÓN DE MANUSCRITOS

Cesión de derechos de autor

El autor de contacto de cada manuscrito recibirá un formulario de Cesión de Derechos de Autor en el momento de la aceptación.

El formulario debe ser firmado por cada autor del manuscrito y devuelto en un período máximo de 72 horas.

Artículos aceptados

Los artículos aceptados son documentos que han sido aceptados para su publicación luego de una revisión completa por pares, pero antes de la edición, revisión y producción.

Corrección de artículos

El revisor de cada manuscrito tendrá un plazo máximo de 15 días para su primera ronda de revisión.

Posteriormente, el autor principal será notificado para que realice las correcciones necesarias, en un plazo no mayor a 3 días.

Los artículos aceptados se publican en línea entre 2-4 semanas después de que la Revista Reumatología al Día haya iniciado la fase de producción (corrección final de la prueba), y todas las tablas, gráficos, fotografías, y formulario de cesión de derechos de autor hayan sido entregados.

EDITORIAL

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2, nueva droga para el arsenal reumatológico?

Mayra Castillo Jurado

Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
Guayaquil, Ecuador

Actualmente recibimos con mucha frecuencia pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA) tratados con dapagliflozina (Forxiga) o empagliflozina (Jardiance), prescritos por motivos tan diversos como insuficiencia cardíaca, proteinuria u obesidad. En un estudio observacional multicéntrico (Boston y Calgary) se identificó que de 488 pacientes con ERA a 386 se les prescribió empagliflozina, 54 dapagliflozina y 48 canagliflozina. La mayoría (77,25%) de esta población tenía diabetes tipo 2, enfermedad renal 58,40%, obesidad 36,48% e insuficiencia cardíaca 32,17%.¹ Se torna imperativo saber su mecanismo de acción y por qué pueden ser útiles en nuestros pacientes con ERA.

Estos fármacos son una clase de hipoglucemiantes orales utilizados inicialmente para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Actúan como inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2i, por sus siglas en inglés), reduciendo la reabsorción de glucosa en las células epiteliales del túbulo renal proximal, lo que resulta en disminución de los niveles de glucosa y hemoglobina glicosilada en sangre.² También se ha demostrado que ayudan a perder peso, disminuyen la enfermedad aterosclerótica y riesgo cardiovascular, mejoran la insuficiencia cardíaca, reducen el nivel de proteinuria (en pacientes diabéticos) y previenen la progresión a enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).^{3,4}

La eficacia renoprotectora de los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) se ha extendido a la enfermedad renal crónica de origen no diabético, puesto que disminuyen la presión intraglomerular y modulan la presión arterial.⁵

Se ha reportado que pueden bloquear la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos y la mediada por NLRP3 (complejo de señalización intracelular que activa la procaspasa-1 e induce el procesamiento de las citoquinas inflamatorias) y regular la polarización de macrófagos lo que reduce la inflamación, la aterosclerosis y modula la disfunción

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, a new drug for the rheumatological arsenal?

CORRESPONDENCIA

mayracastillo.md@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-4024-8671>

endotelial; mecanismos fisiopatológicos que se encuentran alterados en el lupus eritematoso y otras ERA.⁶

Los SGLT2i podrían tener múltiples beneficios en pacientes con ERA, aunque inicialmente esta población fue excluida de estudios de esta naturaleza debido al aumento teórico del riesgo de infección en personas inmunodeprimidas. El estudio DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcome in the Chronic Kidney Disease) reclutó 4304 pacientes con ERC con y sin DM2, randomizados 1:1 para recibir dapagliflozina o placebo.⁷

Este estudio demostró que la dapagliflozina asociada a terapia standard (bloqueadores del sistema renina-angiotensina) mejora la tasa de filtración glomerular esperada (eGFR por las siglas en inglés), disminuye la albuminuria, progresión a ERCT y mortalidad por todas las causas con respecto al placebo. El estudio también concluyó que el efecto renoprotector de la dapagliflozina es aditivo al efecto de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina. Se excluyeron pacientes con diabetes tipo 1, poliquistosis renal autosómica dominante, vasculitis asociada a ANCA y nefritis lúpica (NL). En un subanálisis de 270 pacientes con nefropatía por IgA, reclutados en este estudio, la dapagliflozina redujo en un 71% la progresión a ERCT y mortalidad por causa renal o cardiovascular frente a placebo, sugiriendo el mismo potencial en pacientes con glomerulonefritis más comunes.⁸ Los eventos adversos fueron similares tanto en el grupo que recibió la dapagliflozina como en el grupo placebo.

La data disponible apuntaba a un efecto de clase de SGLT2i, siendo demostrado en el estudio EMPA-KIDNEY (Study of Heart and Kidney Protection with Empagliflozin),⁹ un ensayo clínico internacional, randomizado, doble ciego, placebo controlado que enroló 6609 pacientes con ERC con o sin diabetes. Este estudio incluyó pacientes con NL bajo inmunosupresión estable. La progresión de la enfermedad renal o muerte de causa cardiovascular ocurrió en el 13.1% de los pacientes en el grupo con empagliflozina y 16.9% de los pacientes en el grupo placebo (P 0.001). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos por el rango de eGFR incluyendo aquellos pacientes con un filtrado glomerular menor a 30 ml/minuto/1.73 m.

Wang H, et al condujo un estudio fase I/II de seguridad y eficacia de dapagliflozina en pacientes chinos con lupus eritematoso con o sin NL.¹⁰ A pesar de ser un estudio de etiqueta abierta, no controlado, se describió en un total de 38 pacientes enrolados, 19 eventos adversos (EA) de los cuales 8 llevaron a discontinuar la droga y de éstos, 4 se atribuyeron directamente al uso de dapagliflozina. Se registraron 2 EA graves (una reactivación lúpica y una neumonía fúngica). Se observó reducción de la dosis de prednisona en un 30%. En el grupo con NL (n=17), la adición de dapagliflozina no redujo el nivel de proteinuria ni la actividad de la enfermedad.

En otro estudio observacional en donde se emparejó 466 pacientes con ERA y 427 sin ERA a los que se les prescribió iSGLT2, las infecciones por hongos (9,9% frente a 6,1%; p 0,04) y síntomas musculares (p. ej., mialgias y debilidad; 3,4% vs 0,9%, p 0,01) fueron más frecuentes en pacientes con ERA. El aumento del riesgo de eventos adversos en aque-

llos con ERA (HR 1,74 [IC del 95%: 1,33, 2,29]) persistió tras el ajuste por el uso de glucocorticoides y FARME (HR 1,80 [IC del 95%: 1,34, 2,40]).¹¹

En general los eventos adversos más reportados con estas drogas son hipotensión, cetoacidosis, infecciones micóticas genitales, pielonefritis, hipoglucemia cuando se usan con insulina. Cabe mencionar que no producen hipoglucemia en pacientes no diabéticos.¹²

A la fecha se puede determinar que los SGLT2i tienen un perfil de seguridad aceptable en pacientes con ERA, que ejercen un efecto cardio y renoprotector demostrado en los estudios EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD que resulta beneficioso en nuestros pacientes con estados proinflamatorios. Tienen aprobación de la FDA desde el 2016 en pacientes con enfermedad cardiovascular y desde el 2018 por la Asociación Americana de Diabetes con recomendación nivel B para pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad cardiovascular previa. Sin embargo, se necesitan estudios randomizados controlados de mayor escala en la población con nefritis lúpica para establecer su real utilidad, retrasan la caída del filtrado glomerular y la progresión a ERET pero no han demostrado influir sobre la actividad de la enfermedad o la proteinuria.

REFERENCIAS

1. Oakes E, Ellrodt J, Choi M, Guan H, Costenbader K. Prescribing Patterns of SGLT2 Inhibitors for Patients with Autoimmune Rheumatic Disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/prescribing-patterns-of-sgl2-inhibitors-forpatients-with-autoimmune-rheumatic-disease/>. Accessed November 21, 2023.
2. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 2015; 66:255–70.
3. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7:606–17.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377:644–57.
5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med Overseas Ed.* 2020; 383:1436–46.
6. Abdollahi E, Keyhanfar F, Delbandi A-A, et al. Dapagliflozin exerts anti-inflammatory effects via inhibition of LPS-induced TLR-4 overexpression and NF-κB activation in human endothelial cells and differentiated macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2022; 918:174715.
7. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
8. Tesař V. SGLT2 inhibitors in non-diabetic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(2):105–107. doi:10.17219/acem/145734.
9. Herrington WG, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117–27.

10. Wang H, Li T, Sun F, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open* 2022; 8: e002686. doi:10.1136/rmdopen-2022-002686.
11. Oakes E, Ellrodt J, Choi M, Yee J, Guan H, Costenbader K. Adverse Events Among Patients with and Without Autoimmune Rheumatic Disease Prescribed SGLT2 Inhibitors [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/adverse-events-among-patients-with-and-without-autoimmune-rheumatic-disease-prescribed-sgl2-inhibitors/>.
12. Kale A, et al. Lupus Nephritis: New and Emerging Biologic and Targeted Therapies. *BioDrugs* (2023) 37:463–475. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00597-3>.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Dermatomiositis como presentación paraneoplásica de cáncer de cervix. Reporte de caso

Johanna Román Bermeo,¹ Daniel Morán Riquero,² Yadira Guamán,³
Karina Bravo Cañar⁴

¹Servicio de Reumatología del Hospital
Isidro Ayora.
Loja, Ecuador.

²Servicio de Medicina Interna del Centro de
Especialidades IESS Daule.
Daule, Ecuador

³Servicio de Patología del Hospital
Isidro Ayora.
Loja, Ecuador.

⁴Hospital Metropolitano de Quito.
Quito, Ecuador.

**Dermatomyositis as a paraneoplastic
presentation of cervical cancer: A case
report**

PALABRAS CLAVE

miopatía inflamatoria, dermatomiositis, neoplasia, debilidad muscular

KEYWORDS

Inflammatory myopathy, Dermatomyositis, Neoplasia, Muscle weakness

CORRESPONDENCIA

Johanna Román Bermeo
dra.johannaroman@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-6499-6941>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

La dermatomiositis (DM) y la polimiositis (PM) son trastornos autoinmunes caracterizados por miopatía inflamatoria. El riesgo de malignidad entre los pacientes con DM es mayor en el primer año después del diagnóstico, luego disminuye entre los años 2 y 5, y permanece elevado incluso después de 5 años. Los tipos de malignidad que se asocian siguen siendo controvertidos, pero existe riesgo elevado de neoplasias malignas de pulmón, ovario, páncreas, estómago, colorrectal y linfoma no Hodgkin en pacientes con DM; y de linfoma no Hodgkin, neoplasias malignas de pulmón y vejiga en pacientes con PM. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 60 años con cuadro clínico progresivo durante los últimos seis meses. Entre los síntomas observados incluían debilidad muscular progresiva, eritema periorbitario, alopecia, pérdida de peso, edema generalizado y disfagia progresiva. En el examen físico, se constató debilidad muscular simétrica (1/5 Daniels) de predominio proximal, exantema en heliotropo y signo de V en cuello. Los análisis de laboratorio mostraron incremento de enzimas musculares, presencia de autoanticuerpos específicos, CA125 y b-2 microglobulina elevados y líquido pleural con predominio mononuclear. La citología y biopsia cervical evidenciaron lesión intraepitelial de alto grado. Inicialmente fue tratada con corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES), y al tener el diagnóstico definitivo fue referida al hospital oncológico de la localidad para recibir tratamiento específico de su cuadro clínico.

ABSTRACT

Dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM) are autoimmune disorders characterized by inflammatory myopathy. The risk of malignancy among patients with DM is highest in the first year after diagnosis, then decreases between years 2 and 5, and remains elevated even after 5 years. The types of associated malignancy remain controversial, but there is an elevated risk of malignant neoplasms of the lung, ovary, pancreas, stomach, colorectum, and non-Hodgkin lymphoma in patients with DM; and non-Hodgkin lymphoma, malignant neoplasms of the lung and bladder in patients with PM. The case of a 60-year-old female patient with progressive clinical symptoms during the last six months is presented. Symptoms observed included progressive muscle weakness, periorbital erythema, alopecia, weight loss, generalized edema, and progressive dysphagia. The physical examination revealed symmetrical muscle weakness (1/5 Daniels) predominantly proximal, heliotrope rash, and V sign on the neck. Laboratory analyzes showed increased muscle enzymes, presence of specific autoantibodies, elevated CA125 and b-2 microglobulin, and predominantly mononuclear pleural fluid. Cytology and cervical biopsy showed high-grade intraepithelial lesion. She was initially treated with corticosteroids and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and upon receiving the definitive diagnosis, she was referred to the local oncology hospital.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son enfermedades sistémicas y heterogéneas que afectan principalmente al músculo esquelético, así como otros sistemas de órganos como la piel, los pulmones y las articulaciones.¹ Los pacientes con estas enfermedades presentan debilidad muscular proximal progresiva, asociado con características en la biopsia muscular y producen autoanticuerpos que se asocian con características clínicas únicas. Es importante destacar que también se sabe que los pacientes con miositis tienen un mayor riesgo de cáncer.

Las formas primarias de miositis incluyen polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM). Los pacientes con estas enfermedades experimentan debilidad muscular proximal progresiva, tienen hallazgos característicos en la biopsia

muscular (infiltración inflamatoria perivascular, degeneración y necrosis muscular, atrofia de fibras musculares, fibrosis intersticial) y producen autoanticuerpos que se asocian con características clínicas únicas. Es importante destacar que también se sabe que los pacientes con miositis tienen un mayor riesgo de cáncer.²

La asociación entre DM y malignidad fue descrita por primera vez en 1916 por Stertz,³ quien describió a un paciente con cambios en los párpados, debilidad de los músculos proximales y carcinoma gástrico. Sin embargo, existen variaciones en la definición de miositis asociada a malignidad, por ejemplo, la miositis asociada al cáncer generalmente se define basándose en una estrecha relación temporal entre la aparición de la miositis y el diagnóstico de cáncer.⁴⁻⁵ Si bien los criterios más utilizados son la aparición del cáncer dentro de los tres años posteriores al diagnóstico de miositis, aún no está validado. En la DM existe una asociación bien establecida y reproducible con el cáncer; el índice de incidencia estandarizado (SIR) para el desarrollo de neoplasias malignas varía de 2,17 a 6,5 entre estudios.¹⁻²

En los últimos años, se han logrado avances significativos en la definición de características específicas de la MII que se asocian con el desarrollo de malignidad. Uno de ellos han sido los anticuerpos específicos de miositis (MSA), que están vinculados a distintos fenotipos clínicos y clasifican a los pacientes en grupos con características más homogéneas.^{6,7}

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 60 años que acudió a la consulta por presentar cuadro clínico de seis meses de evolución caracterizado por debilidad muscular progresiva que se inició en cintura escapular y luego de dos meses llegó a incapacidad funcional. Se acompañó de, eritema periorbitario y artritis en las manos que desaparecieron espontáneamente; alopecia, pérdida de peso, edema generalizado y disfagia progresiva. Al examen físico presentaba alopecia en región parieto-occipital izquierda, rales pulmonares en bases pulmonares, flictenas en miembro superior izquierdo, escala de Daniel's 1/5 cintura escapular, miembros pélvicos y cefálico, adenopatías cervicales y axilares indoloras, hiperqueratosis en manos, hiporreflexia patelar bilateral disminuido, cambios tróficos de la piel en región sacra y en talones. La analítica de laboratorio demostró anemia normocítica y normocrómica,

linfopenia, Creatinina 0.5 mg/dl, se calculó la Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (de sus siglas en inglés: MDRD: Modification of Diet in Renal Disease) 125.9 ml/min/1.73 m², Creatinkinasa (CK) elevada, LDH elevada, ALT elevada, Troponina T elevada, GGT elevada, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, serología infecciosa negativo, complementos no consumidos, ANA 1:1690 patrón AC1. Los marcadores tumorales resultaron: CEA normal, AFP normal, CA 125 elevado, CA 19-9 normal, CA 15-3 normal, β -2 microglobulina elevado. La toracocentesis mostró líquido pleural serohemático con predominio de mononucleares, ADA y PCR para TB negativo. La endoscopia digestiva alta constató pangastritis erosiva plana. La colonoscopia fue normal. La TC de tórax constató asimetría en mama derecha, con ligero engrosamiento de piel ipsilateral, consolidación basal izquierda; mientras que la tomografía abdominal visualizó venas pélvicas dilatadas. En la PAP y biopsia informaron la presencia de LIE de alto grado (Figuras 1 y 2). La PAMO no mostró células malignas. La biopsia de piel sugirió dermatomiositis. (Figura 3). Inicialmente fue tratada con corticosteroides y fármacos modificadores de la enfermedad (FARMES). Al existir escasa mejora de cuadro clínico se realizó tamizaje de neoplasias correspondiente a la edad y se logró definir como neoplasia de cérvix. Se decidió su derivación al hospital oncológico para tratamiento definitivo.

DISCUSIÓN

Las miopatías inflamatorias representan un grupo heterogéneo de trastornos que afectan al músculo y causan una discapacidad significativa. Las pruebas serológicas se utilizan cada vez más para clasificarlas, pero también proporcionan pistas clínicas importantes sobre las asociaciones de enfermedades (neoplasia maligna, características extramusculares) y el pronóstico.⁸ Aproximadamente del 20% al 25% de los pacientes con DM clásica de inicio en la edad adulta tienen riesgo de desarrollar una amplia gama de neoplasias malignas. Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de la incidencia de neoplasias malignas en pacientes con DM puede deberse en parte a un cribado más completo del cáncer en esta población. La PM/DM puede ocurrir como un síndrome paraneoplásico, y esta asociación parece corresponderse en mayor medida con las manifestaciones dermatológicas.⁹⁻¹⁰ El riesgo de neoplasia maligna está presente en ambos sexos y en todos los grupos de edad y es más alto en el primer año después del diagnóstico, pero persiste más allá del quinto año en

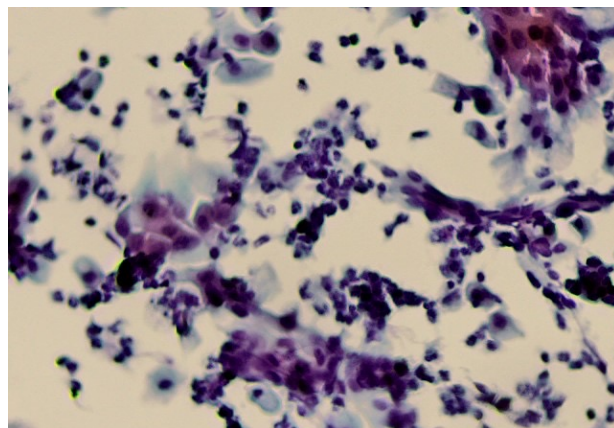


Figura 1. Citología cervical. Tinción de Papanicolaou. Lesión intraepitelial cervical de alto grado (NIC II). Las células epiteliales muestran distintos tamaños, con núcleos hiper cromáticos, de bordes irregulares con pérdida de la relación núcleo-citoplasma.

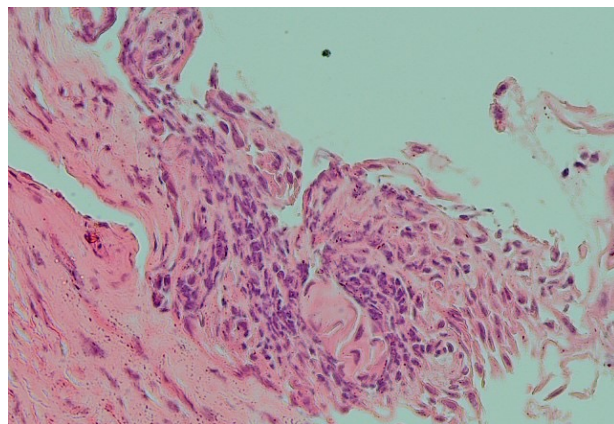


Figura 2. Biopsia de cérvix. Tinción de hematoxilina-eosina. Lesión intraepitelial cervical de alto grado (NIC III). Células neoplásicas con pérdida de la relación núcleo citoplasma, atipia y actividad mitótica en los dos tercios inferiores del epitelio.

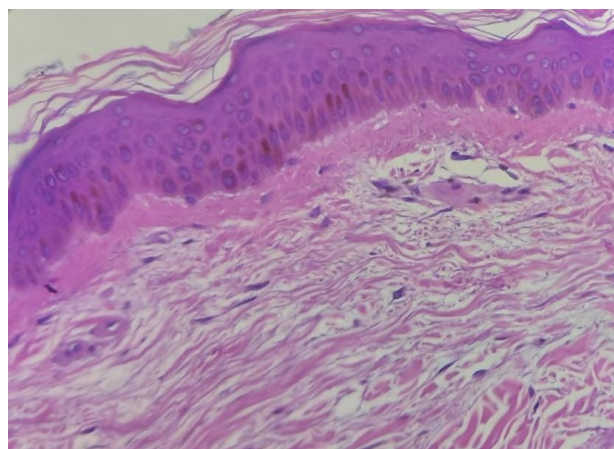


Figura 3. Biopsia de piel. Tinción de hematoxilina-eosina: Ede ma dérmico, engrosamiento de la membrana basal, vacuoliza ción y caída de pigmento.

la DM.¹⁰ Los pacientes mayores de 50 años corren mayor riesgo, y la incidencia de cáncer disminuye a medida que aumentan los años desde el diagnóstico de la DM/PM.¹¹

En varios estudios han identificado factores que están asociados con un riesgo relativamente menor de malignidad en pacientes con miositis.¹² Estos incluyen enfermedad pulmonar intersticial (EPI) artritis/artralgias, fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti-ENA y anticuerpo anti Jo 1.¹²⁻¹³ Estos factores protectores también fueron identificados en el metaanálisis de Lu et al.,¹⁴ y en otro metaanálisis reciente se confirmó que la EPI (OR 0,32, IC 95 % 0,20–0,51) y la artritis (OR 0,38, IC 95 % 0,24–0,61) protegían a los pacientes con miositis del cáncer.¹⁵

En el síndrome antisintetasa se demostró que el riesgo de malignidad es cerca del 4 al 13 % en estos pacientes, y los tumores pueden aparecer en cualquier sitio, pero se observan excesos significativos en los cánceres de pulmón, ovario, sistemas linfático y hematopoyético y áreas nasofaríngeas.¹⁶⁻¹⁷ El 60% de las neoplasias malignas asociadas son adenocarcinomas de estómago, vejiga, cuello uterino, pulmón, ovarios y páncreas.¹⁸ En el 30% de los pacientes aparece primero el tumor y posteriormente los síntomas de DM, con un intervalo medio de 16 meses.¹⁹ Es conocido que los pacientes adultos con dermatomiositis portadores del factor intermediario antitranscripcional (TIF1)- γ tienen mayor probabilidad de desarrollar neoplasias malignas que los pacientes anti-TIF1 negativos.¹⁹⁻²⁰ Además de los anticuerpos anti-TIF1- γ , algunos estudios han indicado que la presencia de otros anticuerpos específicos de miositis (MSA), incluida la proteína de matriz antinuclear (NXP2), anti-Jo-1, anti-Mi-2 β y anti-HMGCR, se correlacionan también con neoplasias.²⁰⁻²¹ Los anticuerpos anti-TIF1- γ , son los anticuerpos que se asocian más fuertemente con el cáncer, se han detectado varios subtipos de cáncer, excepto los de tipo hematológico.²²

Las manifestaciones clínicas de la DM pueden desaparecer después de la resección del tumor. La recurrencia de la DM puede indicar la aparición de una segunda neoplasia maligna primaria o un cáncer recurrente.²²

El pronóstico y la esperanza de vida en pacientes con cáncer están determinados por la enfermedad maligna subyacente, y el subtipo de cáncer especialmente el asociado a pulmón (de células pequeñas), que tiene mal pronóstico. Además, los cánceres avanzados podrían tener una mayor inmunogenicidad asociada a la duración de la enfermedad y a la cantidad de antígenos tumorales al que estaría expuesto el sistema inmunológico.²²⁻²³

REFERENCIAS

1. Rider, L. G., & Miller, F. W. (2011). Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 305(2), 183–190. doi:10.1001/jama.2010.1977
2. Zhao, Y., Su, H., Yin, X., Hou, H., Wang, Y., Xu, Y., ... Wei, W. (2023). Cancer associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: A retrospective cohort from a single center in China. *Medicina Clinica*, 160(1), 10–16. doi:10.1016/j.medcli.2022.03.023
3. Sterz G (1916) Polymyositis. *Berl Klin Wochenschr* 53:489
4. Troyanov, Y., Targoff, I. N., Tremblay, J.-L., Goulet, J.-R., Raymond, Y., & Senécal, J.-L. (2005). Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*, 84(4), 231–249. doi:10.1097/01.md.0000173991.74008.b0
5. Chinoy, H., Fertig, N., Oddis, C. V., Ollier, W. E. R., & Cooper, R. G. (2007). The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(10), 1345–1349. doi:10.1136/ard.2006.068502
6. Sherman, M. A., Pak, K., Pinal-Fernandez, I., Flegel, W. A., Targoff, I. N., Miller, F. W., Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Study Group. (2023). Autoantibodies recognizing specificity protein 4 co-occur with anti-transcription intermediary factor 1 and are associated with distinct clinical features and immunogenetic risk factors in juvenile myositis. *Arthritis & Rheumatology*, 75(9), 1668–1677. doi:10.1002/art.42512
7. Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., & Mchugh, N. J. (2009). Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*, 48(6), 607–612.
8. Ashton C, Paramalingam S, Stevenson B, Brusch A, Needham M. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J*. 2021;51(6):845–852. doi: 10.1111/imj.15358
9. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2178.

- Published 2020 Mar 21. doi: 10.3390/ijms21062178
10. Orton C, Topham C, Madigan LM. Paraneoplastic Dermatomyositis. *Am J Med.* 2022;135(8):969-971. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.01.016
 11. Psomiadou V, Gkegkes ID, Iavazzo C. Dermatomyositis and/or polymyositis as a paraneoplastic manifestation of ovarian cancer: a systematic review. *Contemp Oncol (Pozn).* 2020;24(4):252-257. doi:10.5114/wo.2020.102814
 12. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):211-228. doi: 10.1053/j.semdp.2019.01.001
 13. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(2):131-136. doi: 10.1177/1203475416665601
 14. Lu X, Yang H, Shu X, et al. Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(4): e94128. Published 2014 Apr 8. doi: 10.1371/journal.pone.0094128
 15. Wang J, Guo G, Chen G, Wu B, Lu L, Bao L. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):838-847. doi:10.1111/bjd.12564
 16. Dinulos JGH. *Connective Tissue Diseases. Habif's Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy.* 7a. ed. Elsevier - Health Sciences Division.; 2021: 669-712.e2: chap 17.
 17. Maier L, Betteridge Z, Udvardi A, Schmid-Simbeck M, Seeber A, Volc-Platzer B. Paraneoplastic Dermatomyositis: relevance of myositis-specific autoantibodies in a small cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2): e50-e51. doi: 10.1111/jdv.15897
 18. Lajoie C, Brault C, Fortin S, de Guerke L, Auclair MH. Severe Paraneoplastic Dermatomyositis in a Patient With High-Grade Serous Ovarian Cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022;44(6):700-702. doi: 10.1016/j.jogc.2022.01.015
 19. Yang H, Peng Q, Yin L, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study [published correction appears in *Arthritis Res Ther.* 2018 Apr 11;20(1):71]. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):259. Published 2017 Nov 25. doi: 10.1186/s13075-017-1469-8
 20. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):710-713. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200697
 21. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(1):20-33. doi:10.1007/s12016-015-8511-x
 22. Kyprianou D, Zutt M, Kaune KM. Paraneoplastic dermatomyositis in adults: an underestimated association?. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(6):861-866. doi:10.1111/ddg.14769
 23. Mileti LM, Strek ME, Niewold TB, Curran JJ, Sweiss NJ. Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(5):254-255. doi:10.1097/RHU.0b013e3181b0e910

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Infección por Virus BK y Citomegalovirus en un adolescente con Lupus Eritematoso Sistémico: Reporte de un caso

Richard Eduardo Loor Chavez,¹ María de los Ángeles Costta Michuy²

¹Departamento de Reumatología Pediátrica, Hospital Carlos Andrade Marín. Quito, Ecuador.

²Departamento de Infectología Pediátrica Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Quito, Ecuador.

BK Virus and Cytomegalovirus infection in an adolescent with Systemic Lupus Erythematosus: Case report

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso, huésped inmunocomprometido, virus BK, citomegalovirus

KEYWORDS

Lupus Erythematosus, immunocompromised host, BK virus, cytomegalovirus

CORRESPONDENCIA

Loor Chavez Richard Eduardo
Departamento de Reumatología Pediátrica, Hospital Carlos Andrade Marín.
rieduard-09@hotmail.com
Telf.: 0995814931
<https://orcid.org/0000-0002-3601-5859>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Se presenta el caso de un adolescente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) e infección Virus BK y Citomegalovirus, que se trató con reducción de inmunosupresión, inmunoglobulina humana intravenosa, ciprofloxacina y valganciclovir, con lo que presentó remisión completa del cuadro clínico. Este proceso infeccioso en este tipo de pacientes representa un reto en especial en países de bajos recursos.

ABSTRACT

We present a case of an adolescent with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), and BK Virus and Cytomegalovirus infection, who was treated with reduction of immunosuppression, intravenous human immunoglobulin, ciprofloxacin and valganciclovir, resulting in complete remission of the clinical case. In this group of patients, these infections represent a challenge, especially in developing countries.

INTRODUCCIÓN

El virus BK (VBK) es un virus ubicuo que a menudo se adquiere durante la primera infancia. Se encuentra inactivo en el tracto genitourinario, pero puede reactivarse en pacientes inmunocom-

prometidos, como en el LES; se desconoce el impacto de la replicación del virus BK, en dicha enfermedad.¹

El citomegalovirus humano (CMV), permanece latente en un huésped infectado durante toda su vida y rara vez se reactiva para causar enfermedades clínicas. Sin embargo, es un importante patógeno oportunista que causa morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos.² En todo el mundo, la prevalencia general de CMV oscila entre el 40 y el 100 %, y se ha demostrado que la seropositividad para el CMV es mayor en el LES en comparación con la población general.³

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que secundario a su tratamiento con fármacos inmunosupresores, puede presentar complicaciones principalmente infecciones. En particular, infección del tracto urinario, neumonía, bacteriemia o celulitis, que son consideradas las complicaciones infecciosas más comunes en pacientes pediátricos con LES.⁵

A continuación, se describe un caso de infección por VBK y CMV en un adolescente con LES, con tratamiento exitoso en un entorno de escasos recursos económicos.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un adolescente masculino de 13 años, con diagnóstico de LES que cumple con los criterios de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) - Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 2019 (puntaje total de 33 puntos) debido a: anticuerpos antinucleares positivo, fiebre, derrame pericárdico y pleural, leucopenia, trombocitopenia, Anti DNA ds positivos, biopsia renal renal con nefritis lúpica clase IV, proteinuria en rango nefrótico 7688 mg/24 horas, anticardiolipinas y anti B2 glicoproteínas IgG e IgM positivas, c3 y c4 bajos. Por lo que se inició 5 pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día, seguido de prednisona 2 mg/kg/día, hidroxiquina 200 mg/día, carbonato de calcio 500 mg/día y ciclofosfamida 750 mg/m2/mensual. Al cuarto mes de tratamiento por persistencia de proteinuria en rango nefrótico 3571 mg/24 horas se añadió micofenolato de mofetilo 1080 mg/m2/día al tratamiento iniciado con ciclofosfamida. Un mes posterior a rea-

juste de inmunosupresión acudió a emergencias con hematuria macroscópica y disuria por lo que se decidió ingreso para estudio. El examen general de orina reportó color rojizo, aspecto turbio, densidad 1.020, ph 5.5, leucocitos en orina +, nitritos negativo, proteínas ++, sangre +++, hematíes 2147/campo, células epiteliales 1 /campo, piocitos: 15/campo, bacterias negativo, cilindros hialinos 0.00 /campo, gram gota fresca negativo. Al descartarse infección de vías urinarias, se solicitó carga viral de citomegalovirus en sangre obteniéndose un resultado de 123.2 copias/ml y en orina de 85690 copias/ml, carga viral de virus BK en sangre 126.5 copias/ml y en orina 158000000 copias/ml. Se decidió infusión de inmunoglobulina humana intravenosa a 2 gr/kg, valganciclovir 900 mg vía oral cada 12 horas, ciprofloxacino 250 mg vía oral cada 12 horas, se disminuyó la dosis de prednisona a 20 mg (0.7 mg/kg/día), se suspendió micofenolato y ciclofosfamida.

Acudió a control 17 días posterior con carga viral de citomegalovirus en sangre no detectado y en orina 412 copias/ml, carga viral de virus BK en sangre 122.5 copias/ml y en orina 12000000 copias/ml, se decidió suspender valganciclovir y continuar con ciprofloxacino. A los 52 días de control acudió con nuevas cargas virales para citomegalovirus en sangre no detectado y en orina 412 copias/ml, carga viral de virus BK en sangre 121 copias/ml y en orina 1500000 copias/ml, por lo que se decidió nueva infusión de inmunoglobulina humana a 2 gr/kg. En la tabla 1 se detalla evolución de cargas virales, marcadores renales y conducta terapéutica del paciente; recalando que una vez que se controlaron las infecciones se procedió a reiniciar el micofenolato y posterior a 5 meses se logra remisión del lupus.

DISCUSIÓN

Los pacientes con LES debido al uso de medicamentos inmunosupresores son susceptibles a infecciones oportunistas.

El VBK es un poliomavirus humano perteneciente a la familia Poliomaviridae.⁶ Es ubicuo, a menudo se adquiere durante la infancia y permanece en latencia en células epiteliales de los túbulos renales y las células de transición de la superficie de la vejiga urinaria en pacientes inmunocompetentes. Sus presentaciones

Tabla 1. Cargas virales, marcadores renales y conducta terapéutica del paciente.

	Día 1	Día 16	Día 34	Día 44	Día 96	Día 128	Día 201	Día 274
Carga Viral de Virus BK en sangre (Copias/ml)	126.5	122.5	121	121	ND	ND	ND	ND
Carga Viral de Virus BK en sangre (Copias/ml)	158000000	4425000	101500	1500000	ND	ND	ND	ND
Carga Viral de CMV en sangre (Copias/ml)	123.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Carga Viral de CMV en orina (Copias/ml)	85690	1628	412	ND	6688	ND	ND	ND
Creatinina	0.49	0.45	-	0.45	0.45	0.53	0.47	0.55
Hematuria (hematíes/campo)	36	22	-	51	32	12	11	4
Proteinuria de 24 horas (mg/m2/hora)	2929.5 mg (119.6)	3025.6 mg (123.5)	-	1785 mg (70.16)	844.2 mg (29.3)	446.78 mg (15.25)	446.6 mg (14.7)	130.68 mg (4.3)
Inmunoglobulina Humana	2 g/kg	-	-	2 g/kg	-	-	-	-
Valganciclovir	900 mg vía oral cada 12 horas	Suspender	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacino (vía oral cada 12 horas)	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	Suspender	-	-	-
Prednisona	20 mg	20 mg	20 mg	15 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg
Micofenolato (mg/m2/día)	Suspender	-	-	-	.	1000 mg/día (820)	1500 mg/día (1200)	1500 mg/día (1200)

ND: No detectado.

clínicas incluyen nefropatía (NVBK), estenosis uretral, cistitis hemorrágica, y su potencial oncogénico en estudio. A pesar de que los pacientes mayormente afectados son postrasplantados renales, también se encuentran en riesgo aquellos con trasplante de órganos sólidos no renales, inmunodeficiencias hereditarias, adquiridas o inducidas por fármacos.⁷

El diagnóstico de nefropatía incluye cargas virales en orina y plasma, no existe un valor límite establecido para el nivel de viruria y viremia asociada con NVBK fuera de pacientes con trasplante renal. En pacientes postrasplantados renales la carga de ADN del VBK en orina $>1 \times 10^7$ copias/ml y/o el ADN del VBK en plasma $>1 \times 10^4$ copias/ml, inferen un diagnóstico presuntivo de "NVBK".⁴ Así como la evaluación citológica del sedimento urinario puede demostrar inclusiones virales que contienen células epiteliales (valor predictivo positivo 20%, valor predictivo negativo 100%),⁸ llamadas "células señuelo" e histopatología renal. La biopsia renal es la clave para el diagnóstico definitivo de NVBK; tomando en cuenta que el tropismo de VBK es la médula, no la corteza, lo que puede

aumentar el riesgo de pasar por alto las lesiones viropáticas según la toma de muestra.^{9,10} Los hallazgos típicos en la histopatología renal son infiltrados focales de células inflamatorias mononucleares intersticiales, presencia de células plasmáticas, necrosis a nivel de epitelio tubular necrótico y presencia de cuerpos de inclusión intranuclear homogéneos. La inmunohistoquímica con tinción SV40 se ha utilizado como un método indirecto para documentar la presencia de VBK en el tejido renal. La demostración de linfocitos CD20 positivos (células B) predominantes en la histología renal sugiere una infección por VBK.⁸

El tratamiento tiene como pilar fundamental la disminución de la inmunosupresión.¹¹ Varios fármacos se han usado, sin embargo, no se dispone de ensayos controlados aleatorios que respalden ningún enfoque. Dentro de los tratamientos que se han empleado se encuentran cidofovir,^{12,13} brincidofovir,^{14,15,16} leflunomida,^{17,18} inmunoglobulina humana,¹⁹ fluoroquinolonas^{20,21} e inmunoterapia celular en estudio (Número de ensayo clínico NCT04605484).

El CMV es un herpesvirus beta perteneciente a la familia, Orthoherpesviridae,²² conocido por su comportamiento oportunista en huéspedes inmunocomprometidos, incluyendo a LES. La infección puede deberse a la reactivación de un virus endógeno, a una infección del órgano trasplantado o a una transfusión de productos sanguíneos. Un desequilibrio entre el aumento de la activación viral y la falta de vigilancia inmunológica comúnmente produce la enfermedad por CMV en estos pacientes.²³

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio de CMV en pacientes pediátricos con LES incluyen anomalías hematológicas, hepatitis, neumonía y daño gastrointestinal, anticuerpos anti-ADNs positivos, hipocomplementemia, puntuación SLEDAI-2K alta y afectación musculoesquelética. Si bien la nefritis por CMV se ha descrito solo en pacientes postrasplantados, existe la posibilidad que esta no sea exclusiva de estos pacientes. El diagnóstico se realiza con cargas virales e histopatología.²⁴

El tratamiento de la infección por CMV al igual que VBK, debe tener como pilar la reducción de la terapia inmunosupresora, ganciclovir o su derivado oral, valganciclovir y en los pacientes con infección resistente o refractaria maribavir oral, el foscarnet intravenoso (IV) y cidofovir IV son otras alternativas.²⁵

En este paciente, no se logró contar con histopatología, ni citología en orina, sin embargo, por el rango de proteinuria y hematuria, inicialmente se infirió que se trató de nefropatía y no cistitis hemorrágica por ciclofosfamida, aunado que en la biopsia inicial no se encontró hallazgos compatibles con infección por VBK. Con esa premisa, se asumió a los dos virus como oportunistas y posibles responsables de las manifestaciones clínicas, enfatizando que VBK tenía mayor posibilidad de ser el patógeno pues el cuadro clínico fue netamente renal y no se acompañó de otras manifestaciones comunes en enfermedad por citomegalovirus. En el tratamiento de este paciente se modificó la terapia inmunosupresora como pilar fundamental, así mismo se decidió la administración de inmunoglobulina humana. Por el rango de proteinuria que presentó el paciente se decidió adjuntar valganciclovir y ciprofloxacino al tratamiento. Se suspendió valganciclovir al negativizar viremia por CMV, ya que se ha documentado la presencia de CMV en orina en

pacientes asintomáticos. Al igual que ciprofloxacina al evidenciar negativización de viriuria por VBK.

Se considera que el éxito del tratamiento de este paciente es multifactorial, priorizando el manejo inmunosupresor, así como el uso de inmunoglobulina humana, se mantiene en duda que el uso de valganciclovir y ciprofloxacina hayan servido como terapia codayuvante, sin embargo, ante la escasa evidencia y recursos limitados se sugiere un uso cauto con seguimiento estrecho por los subespecialistas correspondientes para no prolongar terapias que no puedan beneficiar al paciente y causen eventos adversos, entre ellos el aumento de la resistencia a los antimicrobianos con el uso indiscriminado de antibióticos. Se debe recalcar la colaboración de los familiares en este paciente, en control y prevención de infecciones, pues hubiese sido catastrófico otras coinfecciones en ese contexto temporal.

CONCLUSIONES

— Es un reto el diagnóstico y tratamiento de pacientes con infecciones virales como lo es VBK y CMV en pacientes con LES. Se alienta al personal de salud que atiende a pacientes con enfermedades autoinmunes, a crear equipos de trabajo que se mantengan alertas en la prevención y control de enfermedades infecciosas y aporten soluciones interdisciplinarias para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

REFERENCIAS

-
1. Gupta N, Lawrence RM, Nguyen C, Modica RF. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 Aug 21;13:34. doi: 10.1186/s12969-015-0033-9. PMID: 26293687; PMCID: PMC4545992.
2. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, Stevens-Ayers T, Flowers ME, Cunningham T, Corey L. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003 Jan 15;101(2):407-14. doi: 10.1182/blood-2002-03-0993. Epub 2002 Sep 12. PMID: 12393659.

3. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull World Health Organ.* 1973;49(1):103-6. PMID: 4363395; PMCID: PMC2481071.
4. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jul;23(4):358-65. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283476cd8. PMID: 21532484.
5. Sari MK, Satria CD, Arguni E. Predictors of Infection in Children with Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Study in Indonesia. *Glob Pediatr Health.* 2021 Apr 9;8:2333794X211005609. doi: 10.1177/2333794X211005609. PMID: 33889678; PMCID: PMC8040617.
6. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford).* 2020;2020:baaa062. doi:10.1093/database/baaa062. PMID: 32761142; PMCID: PMC7408187.
7. Krajewski W, Kamińska D, Poterek A, Małkiewicz B, Kłak J, Zdrojowy R, Janczak D. Pathogenicity of BK virus on the urinary system. *Cent European J Urol.* 2020;73(1):94-103. doi: 10.5173/cej.2020.0034. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32395331; PMCID: PMC7203775.
8. Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(4):655-62. doi: 10.1038/sj.ki.5000040. PMID: 16395271.
9. Gupta N, Lawrence RM, Nguyen C, Modica RF. Review article: BK virus in systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015 Aug 21;13:34. doi: 10.1186/s12969-015-0033-9. PMID: 26293687; PMCID: PMC4545992.
10. Kotla SK, Kadambi PV, Hendricks AR, Rojas R. BK polyomavirus-pathogen, paradigm and puzzle. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Mar 29;36(4):587-593. doi: 10.1093/ndt/gfz273. PMID: 31891401.
11. Saleh A, El Din Khedr MS, Ezzat A, Takou A, Halawa A. Update on the Management of BK Virus Infection. *Exp Clin Transplant.* 2020 Nov;18(6):659-670. doi: 10.6002/ect.2019.0254. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32552624.
12. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, Naesens L, Vanrenterghem Y. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005 Aug;5(8):1997-2004. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00980.x. PMID: 15996251.
13. Vats A, Shapiro R, Singh Randhawa P, Scantlebury V, Tuzuner A, Saxena M, Moritz ML, Beattie TJ, Gonwa T, Green MD, Ellis D. Quantitative viral load monitoring and cidofovir therapy for the management of BK virus-associated nephropathy in children and adults. *Transplantation.* 2003 Jan 15;75(1):105-12. doi: 10.1097/00007890-200301150-00020. PMID: 12544881.
14. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1227-1236. doi:10.1056/NEJMoa1303688
15. Reisman L, Habib S, McClure GB, Latiolais LS, Vanchiere JA. Treatment of BK virus-associated nephropathy with CMX001 after kidney transplantation in a young child. *Pediatr Transplant.* 2014;18(7):E227-231. doi:10.1111/petr.12340
16. Papanicolaou GA, Lee YJ, Young JW, et al. Brincidofovir for polyomavirus-associated nephropathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):780-784. doi:10.1053/j.ajkd.2014.11.020
17. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, Harland R, Thistlethwaite RJ, Garfinkel M, Atwood W, Jordan J, Sadhu M, Millis MJ, Williams J. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation.* 2006 Mar 15;81(5):704-10. doi: 10.1097/01.tp.0000181149.76113.50. PMID: 16534472.
18. Chong AS, Zeng H, Knight DA, Shen J, Meister GT, Williams JW, Waldman WJ. Concurrent antiviral and immunosuppressive activities of leflunomide in vivo. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(1):69-75. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01152.x. PMID: 16433758.
19. Randhawa P, Pastrana DV, Zeng G, Huang Y, Shapiro R, Sood P, Puttarajappa C, Berger M, Hariharan S, Buck CB. Commercially available immunoglobulins contain virus neutralizing antibodies against all major genotypes of polyomavirus BK. *Am J Transplant.* 2015 Apr;15(4):1014-20. doi: 10.1111/ajt.13083. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25736704; PMCID: PMC8320700.
20. Sharma BN, Li R, Bernhoff E, Gutteberg TJ, Rinaldo CH. Fluoroquinolones inhibit human polyomavirus BK (BKV) replication in primary

- human kidney cells. *Antiviral Res.* 2011;92(1):115-123. doi:10.1016/j.antiviral.2011.07.012
21. Wojciechowski D, Chanda R, Chandran S, Lee B, Webber A, Macaraig M, Tomlanovich S, Vincenti F. Ciprofloxacin prophylaxis in kidney transplant recipients reduces BK virus infection at 3 months but not at 1 year. *Transplantation.* 2012 Dec 15;94(11):1117-23. doi: 10.1097/TP.0b013e31826ec74e. PMID: 23060281.
 22. Schoch CL, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford).* 2020; baaa062. PubMed: 32761142 PMC: PMC7408187.
 23. Choo, H.M.C., Cher, W.Q., Kwan, Y.H. et al. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Adv Rheumatol* 59, 12 (2019). <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0055-y>
 24. Zhang, T., Yu, Z., Gao, S. et al. Clinical phenotypes and prognosis of cytomegalovirus infection in the pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. *Pediatr Rheumatol* 21, 25 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00807-w>
 25. Sebastiani GD, Iuliano A, Canofari C, Bracci M. Cytomegalovirus infection in Systemic Lupus Erythematosus: report of four cases challenging the management of the disease, and literature review. *Lupus.* 2019;28(3):432-437. doi:10.1177/0961203319825570

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Patrón colestásico y enfermedad autoinmune: Una relación suspiciosa

Franklin Uguña,¹ Andrea Hidalgo,² Carlos Rivera Castellanos,²
Juan Bastidas²

¹Servicio de Reumatología, Hospital IESS
Quito Sur.
Quito, Ecuador.

²Servicio de Medicina Interna, Universidad
Internacional del Ecuador.
Quito, Ecuador.

Cholestatic pattern and autoimmune disease: A suspicious relationship

PALABRAS CLAVE

*Esclerodermia limitada, colangitis biliar primaria, sín-
drome de Reynolds*

KEYWORDS

*Limited scleroderma, primary biliary cholangitis, Rey-
nolds syndrome*

CORRESPONDENCIA

Andrea Hidalgo Flores
Universidad Internacional del Ecuador -
Jorge Fernández S/N, Quito 170411.
andreahidalgo231390@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-2615-8060>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés
en esta publicación.

RESUMEN

En este reporte de caso presentamos a una paciente femenina de 39 años de edad, diagnosticada de esclerodermia limitada, (maculas hiperpigmentadas, lesiones en sal y pimienta), asociado con diagnóstico de colangitis biliar primaria (CBP), resultando así en un Síndrome de Reynolds.

ABSTRACT

In this case report we present a 39-year-old female patient, diagnosed with limited scleroderma, (hyperpigmented macules, salt, and pepper lesions), associated with a diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC), thus resulting in Reynolds Syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Reynolds, descrito en 1971, se caracteriza por la asociación de colangitis biliar primaria (CBP) y esclerosis cutánea sistémica limitada (EsL).¹ La prevalencia no está bien descrita debido a su rareza y varía según la enfermedad que primero se manifieste.²

El paciente puede presentar manifestaciones de ambas enfermedades, en conjunto o en distintos momentos, lo que puede generar confusión y hacer que su diagnóstico sea complejo y tardío. Las manifestaciones clínicas estarán protagonizadas con la enfermedad que

inicialmente se manifieste, siendo muy variadas en tipo e intensidad, se caracterizan por fatiga, prurito, hepatomegalia, úlceras digitales, telangiectasias, fenómeno de Raynaud, disfagia o reflujo gastroesofágico, esclerodactilia, ictericia o dolor abdominal; cada uno de estos con diferente evolución, severidad y tiempo de presentación.

El proceso diagnóstico requiere una adecuada anamnesis, un examen físico dirigido y una batería de exámenes de laboratorio que incluyan una determinación de pruebas de anticuerpos (anticuerpos antimitochondriales y anticuerpos anticentrómero). Adicionalmente, los estudios de imagen y la realización de una biopsia permiten realizar un diagnóstico certero.³

Debido a la rareza del caso, la presentación confusa, y la poca literatura en Latinoamérica, presentamos este reporte de caso ocurrido en Quito, Ecuador; siendo el objetivo el concientizar con respecto a su existencia y poner al descubierto sus características clínicas y diagnósticas. Cabe recalcar que el presente reporte sigue la metodología de la guía “Consensus-based Clinical Case Reporting” (CARE).⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO

Femenina de 39 años, con antecedente de disfagia crónica, de varios años de evolución, bajo seguimiento por gastroenterología, catalogado como enfermedad

por reflujo gastroesofágico y esofagitis grado A, se trata con inhibidor de bomba de protones, complicada con estenosis péptica sin oclusión de la luz esofágica, en seguimiento.

Se realiza evaluación dermatológica por máculas hiperocrómicas no pruriginosas en rostro, cara externa de extremidades y abdomen inferior, de distribución parcheada, de aproximadamente 4 años. Al interrogatorio dirigido, describe dolor articular de tipo inflamatorio con predominio en manos, que afecta articulaciones interfalángicas proximales y rigidez matinal de 1 hora de duración; además, de cambios de coloración en la piel compatibles con fenómeno de Raynaud.

Al examen físico, se encuentra esclerosis en región frontal de cara y cuello, dorso de manos y acentuación de pliegues (escala de RODNAN: 16 puntos), región suprapúbica con máculas hipo e hiperpigmentadas de aspecto tipo “sal y pimienta”, (Figura 1). Se realiza biopsia de piel de cara externa del brazo y región suprapúbica; con hallazgo histopatológico compatible con esclerodermia: reporta dermis papilar y reticular con proliferación de haces gruesos de colágeno escleróticos, hipertrofia de músculos pilo-erectores y glándulas sudoríparas e infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial. Perfil inmunológico revela ANA en títulos de 1:1280 con patrón citoplasmático reticular; además de un patrón centromérico en título de 1:640; con positividad para anti-



Figura 1. Cambios escleróticos y engrosamiento de piel de cuello ; Lesiones tipo “sal y pimienta “ en área suprapúbica.

cuerpo anticentrómero > 300 U/ml.

Se confirma una esclerodermia limitada, iniciando el tratamiento con metotrexato a 15 mg, subcutáneo, semanal; lo que resulta en mejoría de la esclerosis cutánea; sin embargo, en controles subsecuentes, se observa incremento en las pruebas de función hepática con patrón mixto (Factor R 2.2) y prurito de reciente aparición. Posiblemente secundario al uso de inmunosupresor, se decide suspender.

Sin embargo, al revisar el historial de laboratorios se evidencia alteración previa de las de enzimas hepáticas a expensas de fosfatasa alcalina y gamma glutamil transferasa (GGT) (Tabla 1). Ante estos hallazgos, se descarta procesos infecciosos, tóxicos y metabólicos; con inmunoglobulina G normal 1420 mg/dl (700 – 1600 mg/dl), inmunológicos negativos (anticuerpos anti-lkm, anti-músculo liso y anti-mitocondrial); ecografía de abdomen superior y elastografía con cambios de hepatopatía crónica y fibrosis incipiente, rigidez

Tabla 1. Pruebas Iniciales de Laboratorio. Septiembre 2017 , Historia Clínica less Quito Sur.

TP	10
TTP	37,3
INR	0.86
ALT	146
AST	96
Fosfatasa Alcalina	1507
GGT	258
Bilirrubina Total	0.53
Bilirrubina Directa	0.48
Bilirrubina Indirecta	0.43

hepática de 15.1 kpa con IQR de 8,4 % (confiable) con score METAVIR F4 compatible con cirrosis.

Se realiza biopsia hepática que reporta fibrosis e infiltrado inflamatorio periportal, dilatación sinusoidal, colangitis linfocítica destructiva que afecta conductos biliares interlobulares y septales con pérdida parcial del conducto biliar compatible con colangitis biliar primaria.

Actualmente, la paciente se mantiene en seguimiento por gastroenterología, tratada con ácido ursodesoxi-

Tabla 2. Función Hepática Pre y Post Tratamiento. Diciembre 2021 y Octubre 2023, Historia Clínica less Quito Sur.

	Diagnóstico	Porcentaje
ALT	112	84
AST	95	71
Fosfatasa Alcalina	618	456
GGT	200	139
Bilirrubina Total	0.52	0.53
Bilirrubina Directa	0.46	0.48
Bilirrubina Indirecta	0.43	0.43

colico, con disminución progresiva de las enzimas hepáticas, y por reumatología sin tratamiento actual, con afectación cutánea y articular estable (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Síndrome de Reynolds, descrito por Murray-Lyon en 1970; como la coexistencia de EsL y CBP⁵ Ambas enfermedades tienen una base autoinmunitaria en donde existe una interacción entre factores ambientales, infecciosos, genéticos y epigenéticos como inductores de la patología inmune.⁶ Se describe como una laminopatía, con base genética, causada por una mutación en el receptor de la lámina B (LBR exón 9) que acarrea un cambio en el aminoácido arginina a cisteína; las láminas son proteínas ubicuas en nuestro cuerpo, que se polimerizan formando una red de filamentos intermedios localizados debajo de la membrana nuclear.⁷

La colangitis biliar primaria, patología de tipo colestásico, causada por linfocitos y anticuerpos antimitochondriales que destruyen los ductos septales e interlobulares hepáticos; generando cicatrización y fibrosis por inflamación portal;⁸ mientras que la esclerosis, es una enfermedad del tejido conectivo que se presenta con inflamación, fibrosis y degeneración de tejidos; puede ser difusa o localizada.⁹ La co-ocurrencia de estas dos entidades se conoce como síndrome de Reynolds.¹⁰ El diagnóstico se basa en la evaluación por separado de cada patología, tomando en cuenta que el 1 – 2,5 % de los pacientes con esclerodermia tienen CBP y al contrario el 5-15% con CBP tienen esclerodermia.¹¹⁻¹² Se presenta principalmente en población femenina (relación 10:1), entre la quinta y sexta década de vida.¹³ En más del 50% de casos,

la esclerosis sistémica será diagnosticada inicialmente, para luego diagnosticarse la CBP.¹⁴

La clínica puede ser variada, en relación a cualquiera de las dos enfermedades que co existen, puede presentarse con prurito, fatiga, astenia, diarrea, dolor abdominal, xerostomía, xeroftalmía, fenómeno de Raynaud, esclerodermia, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y alteraciones de la pigmentación de la piel.¹⁵ En el caso de la esclerodermia limitada (EsL), los cambios en piel representan lo más característico como lo sucedido con nuestra paciente, quien fue manejada con tratamientos tópicos antimicóticos y corticoides con nula mejoría que llevó a la cronificación del caso, requiriendo biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico de EsL. Además, por patrón mixto de enzimas hepáticas, como confusor del caso, se sospecha sea secundario al uso de medicación inmunosupresora. Sin embargo, por persistencia de resultados anormales en laboratorio se realiza un análisis multidisciplinario y toma de biopsia hepática, que identifica cambios relacionados con CBP, explicando los hallazgos de laboratorio y algunas de las manifestaciones clínicas (prurito refractario). Tal como se ejemplifica en este caso, el diagnóstico de síndrome de Reynolds es intrincado y cuando el paciente debuta con EsL, algunas de las manifestaciones de CBP podrían ser fácilmente confundidas, retrasando el diagnóstico y manejo oportuno.¹⁶

Para diagnosticar CBP se considera la presencia anticuerpos antimitocondriales (AMA),¹⁷ presentes en un 25% de los casos; elevación de enzimas hepáticas con patrón de colestasis por un tiempo > 6 meses; y confirmación mediante biopsia hepática¹⁸ y para diagnosticar EsL, existen criterios de guías internacionales que incluyen: engrosamiento cutáneo, fenómeno de Raynaud, ulceraciones isquémicas digitales, calcinosis, hiperpigmentación, telangiectasias, disnea; se añade anticuerpos anticentrómero principalmente, anti RNA polimerasa III, anti topoisomerasa I o ANA positivos.¹⁹ En nuestro caso, los AMA fueron negativos, que no descarta patología, pero debido al patrón colestásico (fosfatasa alcalina 2N y GGT 5N) se realiza biopsia hepática, confirmando CBP. En la paciente se cumplen 2 de 3 criterios según la EASL (European Association for the Study of the Liver), con sensibilidad del 98% y especificidad del 92% para el diagnóstico de CBP.²⁰ Adicionalmente, aplicamos los criterios de ACR-EULAR 2013 para esclero-

dermia; cumpliendo con > 9 puntos necesarios – esclerosis cutánea de los dedos de manos, esclerosis de dedos y puffy fingers, telangiectasias, fenómeno de Raynaud y anticuerpos– sumando 16 puntos, con una sensibilidad del 91% y especificidad del 92%.²¹

Confirmado el diagnóstico, se inicia tratamiento con inmunosupresores, dependiendo la afectación predominante. En nuestro caso, siendo una esclerodermia de tipo localizada activa, se eligió como tratamiento metotrexato en dosis de 15 a 25 mg semanal, con vigilancia de la función hepática; siendo opciones iniciales en casos menos severos tacrolimus, fototerapia e incluso observación activa.²²⁻²³ Es importante recalcar que la afectación hepática por metotrexato se presenta en 3.9% de casos/año – siendo uno de los distractores en nuestro caso.²⁴ Para la colangitis biliar primaria se trató con 15 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico,²⁵ con respuesta mayormente favorable. La paciente del caso se encuentra estable, y sin otras complicaciones, bajo seguimiento.

CONCLUSIONES

Conociendo la asociación entre esclerodermia limitada y colangitis biliar primaria, es importante sospechar del síndrome de Reynolds, contemplando la sintomatología, examen físico y pruebas de laboratorio; en particular cuando nos enfrentemos a un paciente con clínica gastrointestinal y reumatológica conjunta. Esta enfermedad, a pesar de ser rara, puede tener un manejo adecuado siempre y cuando se logre un rápido diagnóstico y subsecuente tratamiento. Los pacientes se mantendrán en control por reumatología como por gastroenterología, lo que realza la importancia de un manejo multidisciplinario. Con este caso se logra añadir más literatura sobre esta suspicaz patología.

REFERENCIAS

1. Morantes-Caballero J, Cano-Arenas N, Rodríguez de Narváez J. Reynolds syndrome: a rare rheumatologic disease that internists should have in mind. Case report. Case reports [Internet]. 2017;3(1). doi: 10.15446/cr.v3n1.59982.
2. Hachulla E, Orphanet. Reynolds syndrome. Orphanet: The portal for rare diseases and orphan

- drugs. Published November 2013. Accessed January 26, 2024. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=779.
3. Rigamonti C, Shand L, Feudjo L, Bunn C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55:388-94.
4. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;89:218-235. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.04.026.
5. Burrows, N.P.; D. Williams, "Hodgkin's Disease Presenting with Severe Pruritus", *BJD*, 2000, 143, pp. 694-695.
6. Valle L, Valente P, Lopes AV, Vaz AL. Síndrome de Reynolds: associação entre cirrose biliar primária e síndrome de CREST. *Rev Port Reumatol Patol Osteo Art*. 2002;13(128):6-14.
7. Boldrini M, Gubiani M, Bruno-Gil E, Ruffini A, Pinardi B. Síndrome de Reynolds asociado a pseudoanemia. *Piel [Internet]*. 2014;29(1):12-15. doi:10.1016/j.piel.2013.06.002.
8. Ramírez, Felipe, et al. "Colangitis biliar Primaria: Experiencia de Cinco Años en el hospital clínico de la universidad de Chile." *Revista Médica de Chile*, vol. 150, no. 7, 2022, pp. 889-895, <https://doi.org/10.4067/s0034-98872022000700889>.
9. Hughes M, Ong VH, Anderson ME et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2015;54:2015 24. PubMed PMID: 26116156.
10. Simoes. "A case of Reynolds Syndrome: Scleroderma and primary biliary cirrhosis overlap syndrome." *Journal of Medical Cases*, 2011, <https://doi.org/10.4021/jmc276w>.
11. Simoes. "A case of Reynolds Syndrome: Scleroderma and primary biliary cirrhosis overlap syndrome." *Journal of Medical Cases*, 2011, <https://doi.org/10.4021/jmc276w>.
12. Yaussef WI, Tavit AS. Connective tissue disease and liver. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:345-9.
13. Morantes-Caballero, Jairo, et al. "Reynolds Syndrome: A rare rheumatologic disease that internists should have in mind. case report." *Case Reports*, vol. 3, no. 1, 2017, <https://doi.org/10.15446/cr.v3n1.59982>.
14. Rigamonti C. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55: 338-394.
15. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72: 1747-1755 / *Arthritis Rheum.*, 2013, 65: 2737-2747. https://empendium.com/manualmibe/compendio/table/034_6573.
16. Ramírez, Felipe, et al. "Colangitis biliar Primaria: Experiencia de Cinco Años en el hospital clínico de la universidad de Chile." *Revista Médica de Chile*, vol. 150, no. 7, 2022, pp. 889-895, <https://doi.org/10.4067/s0034-98872022000700889>.
17. Rigamonti, C. "Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis." *Gut*, vol. 55, no. 3, 2006, pp. 388-394, <https://doi.org/10.1136/gut.2005.075002>.
18. León, Víctor Hugo, and Eduardo Garzón Aldás. "Síndrome de Reynolds." *Piel*, vol. 24, no. 10, 2009, pp. 539-541, [https://doi.org/10.1016/s0213-9251\(09\)73038-2](https://doi.org/10.1016/s0213-9251(09)73038-2).
19. Tal-Benzecry S, Armero F, Scasso MS, Machaín M. Síndrome de Reynolds: Descripción de un Caso. Hospital Privado de Comunidad. [Cited 2016 March 16]. Available from: goo.gl/hbw6Qc.
20. Hirschfield, Gideon M., et al. "EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis." *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 1, 2017, pp. 145-172, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
21. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72: 1747-1755 / *Arthritis Rheum.*, 2013, 65: 2737-2747. https://empendium.com/manualmibe/compendio/table/034_6573.
22. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-1339.
23. Denton, Christopher P., et al. "BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis." *Rheumatology*, vol. 55, no. 10, 2016, pp. 1906-1910, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew224>.
24. Lescoat, A., et al. "POS1260 systematic literature review for the 2023 update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis." *Scientific Abstracts*, 2023, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.4742>.
25. Hirschfield, Gideon M., et al. "EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis." *Journal of Hepatology*, vol. 67, no. 1, 2017, pp. 145-172, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.

IMÁGENES EN REUMATOLOGÍA

NIU en síndrome de Sjögren

UIP in Sjögren's Syndrome

Ignacio Lasierra Lavilla,¹ Mario Albani Pérez,² David Galindo Rodríguez,¹
Sara Plou Izquierdo³

¹Servicio Medicina Interna, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España.

²Servicio Neumología, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España.

³Medico Atención Primaria, Centro de Salud de Sarrión, Teruel, España.

CORRESPONDENCIA

Ignacio Lasierra Lavilla

ilasierral@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4967-7122>

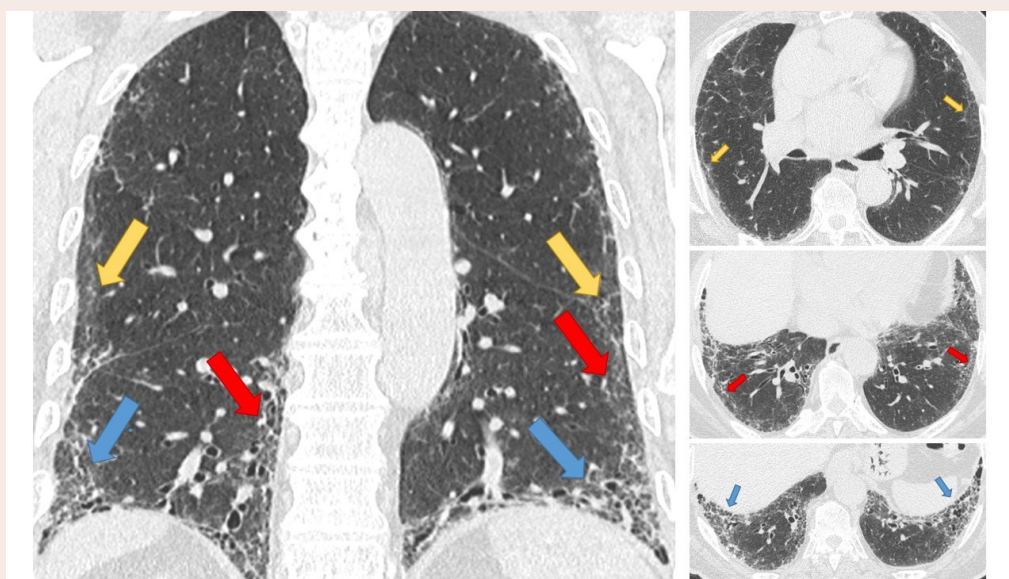


Figura 1. TACAR con patrón de neumonía intersticial usual (NIU) con afectación intersticial craneocaudal, panalización bibasal y subpleural (flecha-azul), reticulación (flecha-amarilla) y bronquiectasias por tracción (flecha-roja).

CASO CLÍNICO

Hombre de 79 años, hipertenso y exfumador derivado por xeroftalmía y xerostomía de 3 años de evolución y patrón intersticial en radiografía de tórax. No refería síntomas respiratorios, en la exploración física presentó saturación del 98% basal y crepitantes bibasales secos. Negó exposiciones ambientales. Las pruebas funcionales respiratorias reportaron restricción moderada (TLC: 69.4%), difusión disminuida (DLCO: 51.3%) y volúmenes normales. Se realizó tomografía de alta resolución (TACAR) que mostró patrón de neumonía intersticial usual (NIU) con afectación intersticial craneocaudal, panalización bibasal y subpleural, reticulación y bronquiectasias por tracción (Figura 1). En estudio

de autoinmunidad ANA +1/1280 y anti-Ro52 positivo. Test de Schirmer positivo, cumpliendo criterios de síndrome de Sjögren (SS). Se inició tratamiento inmunosupresor con prednisona en dosis descendente hasta llegar a 2.5 mg al día y micofenolato sódico 360 mg cada 12 horas, consiguiendo la estabilidad radiológica.

DISCUSIÓN

El SS es un trastorno autoinmune de etiología desconocida caracterizado por la afectación de glándulas salivales y lagrimales. La sequedad puede afectar otras mucosas, como las vías respiratorias. La relación hombre:mujer es 1:9 y el diagnóstico se realiza sobre los 60 años.¹

El SS primario presenta manifestaciones pulmonares en el 40% de los casos, con intersticiopatía en el 8-27% de éstos. La presentación radiológica más frecuente es como neumonía intersticial no específica (NINE) 41-45%, la neumonía intersticial linfocítica (NIL) 4-9% y el patrón NIU 10%.^{2,3,4}

Para el diagnóstico se siguen los criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR-EULAR).⁵

El tratamiento se basa en el uso de corticoides y otros inmunosupresores. El pronóstico es habitualmente favorable.¹

REFERENCIAS

1. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):9-25. doi: 10.1007/s10238-021-00728-6.
2. Barahona-Correa J, Aranguren C, Botero Bahamón JD, Romero-Alvernia D, Arias L, Díaz MC, Fernández MJ, et al. Compromiso pulmonar en síndrome de Sjögren. *Rev Colom Reumatol*. 2020; 27 (S2): 109-124. DOI: 10.1016/j.rcreu.2020.06.013
3. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):291-300.
4. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016 Jun;25(140):110-23. doi: 10.1183/16000617.0011-2016.
5. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci*. 2018 Oct;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):37-48. doi: 10.1111/eos.12536.



REVISTA
REUMATOLOGÍA
AL DÍA