

Cuadernos de **Autoinmunidad**

Enero 2010
AÑO 3 · Nº 1

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REPORTAJES

- **Genética del lupus eritematoso sistémico desde la perspectiva del interferón tipo I**
- **Hipertensión arterial pulmonar valoración de su importancia en enfermedades autoinmunes sistémicas**

2 · EDITORIAL

Quinto número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

48 · RESÚMENES

24 · REVISIONES

Lupus Eritematoso Sistémico · Artritis Reumatoide · Síndrome Antifosfolípídico · Esclerodermia · Vasculitis Sistémicas · Enfermedad de Behçet · Síndrome de Sjögren · Miopatías Inflamatorias · Embarazo en Enfermedades Autoinmunes · Inflamación Ocular · Patología Digestiva Autoinmune · Hipertensión Pulmonar · Patología Autoinmune en Hematología · Genética en Patología Autoinmune · Patología Dermatológica Autoinmune

Cuadernos de
Autoinmunidad
Año 3 Volumen 1
Enero 2010
Publicación de la Asociación
Andaluza de Enfermedades
Autoinmunes (AADEA), con
periodicidad cuatrimestral y
carácter multidisciplinario.



Comité Científico

Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Revisores:

María Ángeles Aguirre Zamorano

Ana-Celia Barnosi Marín

José-Luis Callejas Rubio

María Teresa Camps García

Enrique de Ramón Garrido

Ildefonso Espigado Tocino

Francisco José García Hernández

Rosa García Portales

Javier Martín Ibáñez

Norberto Ortego Centeno

Paloma Rivera de Zea

Ricardo Ruiz Villaverde

José Mario Sabio Sánchez

Julio Sánchez Román

Jaime Sancho López

Manuel Valenzuela Barranco

Edición y maquetación

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81, 4º C

28003 Madrid

Tel. 91 553 74 62

Fax: 91 553 27 62

E-mail: ci@ibanezyplaza.com

Web: www.ibanezyplaza.com

Impresión

Alba impresores

Soporte Válido: Solicitado

Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

Esta publicación no se identifica
necesariamente con las opiniones y
criterios expuestos por sus
colaboradores.

Cuadernos de Autoinmunidad

Quinto número

Estimados amigos,

Una vez más tengo el placer de presentaros un nuevo número de nuestra revista. En él contamos con dos artículos de fondo excepcionales. Uno escrito por la Dra Marta Alarcón Riquelme y su grupo, sobre genética del interferón en pacientes con LES, y el otro por el Dr. Julio Sánchez Román y colaboradores, sobre hipertensión pulmonar en enfermedades autoinmunes sistémicas. Además, contamos con la clásica sección de comentarios de artículos de la literatura reciente en patología autoinmune y, al coincidir la salida de la revista con nuestro Congreso anual, los resúmenes de las comunicaciones enviadas al mismo.

Esperando que este número os parezca tan interesante como los anteriores, solo me queda agradecer el esfuerzo realizado, tanto a todas las personas que lo han hecho posible, como a la Dra Jiménez Arjona y resto del Comité Organizador de nuestro IV Congreso, que han sido capaces de llevarlo a buen término, a pesar de los diferentes obstáculos encontrados.

Un fuerte abrazo

Norberto Ortego Centeno



Angélica M. Delgado-Vega¹, Sergey V. Kozyrev¹ y Marta E. Alarcón-Riquelme^{1,2,3}

¹Departamento de Genética y Patología, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia

²Programa de Artritis e Inmunología, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma, USA

³Centro Pfizer-U. de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada

Genética del lupus eritematoso sistémico desde la perspectiva del interferón tipo I

Traducción del trabajo original de Marta Alarcón Riquelme en BMC BioMed Central (Arthritis Res and Therapy)

RESUMEN

El interferón (IFN) tipo I hace referencia a un grupo de citocinas con funciones críticas tanto en el sistema inmune innato como en el adaptativo, incluyendo la estimulación de células dendríticas, linfocitos T, inducción de la diferenciación de monocitos y de cambio de isotipo en células B. La sobreproducción de IFNs α y β por parte de las células dendríticas podría conducir, no solo a una respuesta antiviral más eficiente, sino también al desarrollo de enfermedad autoinmune. La primera evidencia de asociación genética entre IFNs tipo I y enfermedad autoinmune fue el hallazgo frecuente de niveles elevados de actividad del IFN- α en el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y la alta heredabilidad y agregación familiar de este rasgo en familiares de primer grado libres de enfermedad. La mayoría de pacientes con LES poseen un patrón particular de sobreexpresión de genes dependientes de interferón tipo I, fenómeno conocido como “sello del interferón”. Actualmente, múltiples genes involucrados en la señalización del interferón han sido asociados con la susceptibilidad a desarrollar

LES. En este artículo, y con el objetivo de entender el papel del IFN tipo I en la patogénesis del LES, hemos revisado los avances recientes en la genética de la enfermedad concentrándonos en los genes involucrados en las vías de señalización dependientes o inducidas por IFN tipo I.

INTRODUCCIÓN

Como interferón (IFN) tipo I se hace referencia a un grupo de citocinas con estructuras y funciones similares, que, en humanos, comprende 13 subtipos de IFN- α , el IFN- β , ϵ , χ y el ω ¹. Los genes que codifican los IFNs tipo I están agrupados en la región cromosómica 9p22² y tanto el número de genes como su carencia de intrones, señalan el papel vital de los IFNs en la respuesta antiviral. Todos los IFNs se unen, con diferentes afinidades, a un receptor común (IFN-R) compuesto de dos cadenas IFNA-R1 y IFNA-R2 codificadas en el cromosoma 21q22³.

Durante una infección viral, los IFN tipo I activan la respuesta inmune innata y ejercen efectos antiproliferativos y citotóxicos en las células infectadas. También favorecen la supervivencia, maduración y activación de diferentes subtipos

de células dendríticas (CDs), incrementando así su capacidad presentadora de antígenos. Las CDs activadas aumentan su expresión de moléculas HLA I y II, moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD83 y CD86)⁴⁻⁶, citocinas (TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 y BAFF)⁷⁻¹² y quemoquinas (CCL3, CCL4, CCL5, y CXCL10)¹³⁻¹⁷, las cuales a su vez ejercen diversos efectos en otras células del sistema inmune. En el sistema inmune adaptativo, los IFN tipo I promueven el cambio de isotipo y la producción de anticuerpos en linfocitos B, estimulan la función efectora y la producción de IFN- γ en linfocitos T y células asesinas naturales (NK), y tienen efecto antiapoptótico en linfocitos B y T¹⁸⁻³².

Los IFNs tipo I también se han asociado con la inducción de autoinmunidad patológica. El IFN- α es capaz de romper la tolerancia a lo propio mediante la activación de células presentadoras de antígenos (CPAs) que han captado material propio³³. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y sus familiares sanos, presentan con frecuencia niveles elevados de IFN- α en suero³⁴⁻³⁷. La heredabilidad y agregación familiar de

este rasgo, y su presencia en familiares asintomáticos, es la primera evidencia en favor de un componente genético que determina una alteración de la vía del interferón como evento primario en la patogénesis de la enfermedad, y no como consecuencia de esta. El incremento en la actividad del IFN- α en pacientes con LES se correlaciona positivamente con marcadores clínicos y serológicos de actividad de la enfermedad^{34,35,37,38}. Cerca del 20% de pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con IFN- α recombinante, desarrollan lupus u otra enfermedad autoinmune como diabetes tipo 1, psoriasis o síndrome de Sjögren primario (pSS)^{39,40}. Además, los pacientes con LES presentan una patrón particular de sobreexpresión de genes regulados por IFNs tipo I, fenómeno conocido como el “sello del interferón”, el cual es más pronunciado en pacientes con enfermedad grave⁴¹. Respaldando la idea de una base genética común para las enfermedades autoinmunes (EAI)⁴², estos hallazgos han sido demostrados también para síndrome de Sjögren primario (pSS), dermatomiositis, psoriasis y algunos pacientes con artritis reumatoide (AR)⁴³.

En este artículo, revisaremos brevemente las asociaciones genéticas que se han comunicado recientemente en el LES, concentrándonos en los genes que codifican moléculas involucradas en la vía de señalización del IFN. La mayoría de las asociaciones siguen siendo indirectas, los polimorfismos directamente asociados con la enfermedad aún no han sido identificados y, por lo

tanto, tampoco sus efectos funcionales en la patogenia de la enfermedad. La lista completa de genes está compilada en la Tabla 1. En el texto mencionaremos solo los genes respaldados por la mejor evidencia y para los cuales se han descrito variantes funcionales, o al menos, propuesto.

GENES INVOLUCRADOS EN LAS VÍAS QUE INDUCEN LA PRODUCCIÓN DE INTERFERÓN TIPO I

Las CD^s son las células productoras de IFN tipo I por excelencia, aunque todas las células nucleadas pueden producir IFN^{44,45}. La producción de IFN es inducida principalmente por infecciones virales. La capacidad celular para detectar una infección depende de los receptores de patrones asociados a patógenos de membrana y citoplasmáticos. El primer grupo esta conformado los receptores tipo-Toll TLR3, TLR4, TLR7/8 y TLR9⁴⁶ mientras que los receptores citosólicos incluyen RIG-1, MDA-5, DAI y AIM2⁴⁷⁻⁴⁹. La autofagia, un proceso mediante el cual se reutilizan organelos celulares, también induce la producción de IFNs tipo I a través de TLR7⁵⁰. Las CD^s de ratón que carecen del gen ATG5 (autophagy related 5 gene), esencial para la formación del autofagosoma, tienen disminuida la secreción de IFN- α en respuesta a la infección con el virus VSV⁵⁰.

Dependiendo de la célula, la naturaleza del patógeno y las citocinas presentes en el microambiente celular, se activan diferentes vías que inducen la expresión de genes de IFN- α/β en CD^s, o la inducción de genes de citocinas

proinflamatorias en otros tipos celulares.

FACTORES REGULADORES DE INTERFERÓN

Los factores reguladores de interferón (IRFs) son factores de transcripción que median la respuesta celular frente al IFN. De ellos, IRF5 es el más importante en LES y tiene un papel crítico en la respuesta antiviral, inducción de genes IFN- α , regulación del ciclo celular, y apoptosis⁵¹⁻⁵⁴. IRF5 se asoció inicialmente con LES^{55, 56} y ha sido replicado en otras EAI^s incluyendo AR⁵⁷, pSS⁵⁸, enfermedad inflamatoria intestinal⁵⁹ y esclerosis múltiple (EM). Varios estudios han identificado los polimorfismos directamente asociados con LES y sus efectos funcionales: 1) la inserción/deleción CGGG del promotor, la cual incrementa la unión del factor de transcripción Sp1 y con esto la expresión del gen⁶⁰; 2) el SNP rs2004640 que conduce al splicing alternativo del exon 1B; 3) la inserción/deleción de una secuencia repetitiva en el exon 6 que determina dos grupos de transcritos alternativos de IRF5 y está localizado en un potencial dominio proteico PEST⁶¹, aunque no se ha establecido su función clara. Finalmente, 4) rs10954213, el cual altera la señal de poliadenilación del gen. La presencia del alelo G resulta en una región 3'UTR más larga que provoca la rápida degradación de los transcritos, mientras que el alelo A genera un ARNm con una región 3'UTR más corta y estable⁶². La inserción/deleción del promotor y el SNP rs10954213 son los únicos polimorfismos que alteran

los niveles de expresión de IRF5⁶³. Los niveles de los transcritos alternativos inducidos por el alelo rs2004640-T son muy bajos y se traducen básicamente en las mismas isoformas de la proteína que los transcritos que contienen el exon 1A.

Los cuatro alelos que definen el haplotipo de alto riesgo para LES⁶⁴ predicen la producción de transcritos con el exon 1B (rs2004640-T), la inserción del exon 6, probablemente sobre expresados pues contienen el alelo rs10954213-A⁶⁴. El cuarto SNP es rs20710197-C o su proxy rs10488631, un excelente tag de los demás alelos del haplotipo de riesgo en Caucásicos y Latinoamericanos^{55,63,66}. Este haplotipo, además, está asociado con mayor actividad de IFN- α en pacientes con LES⁶⁵, especialmente en aquellos seropositivos para anticuerpos contra ribonucleoproteínas (anti-RNP) o DNA de cadena doble (anti-dsDNA). Este hallazgo revela una asociación interesante entre IRF5 y autoanticuerpos, es posible que los autoanticuerpos unidos a ácidos nucleicos estimulen las vías de señalización mediadas por TLRs y, en individuos con determinada carga genética, esto conduzca a la expresión anormalmente elevada de IRF5 y por ende, mayor producción de IFN- α .

La asociación de IRF3^{67,68} e IRF7^{69,70} con LES no es tan consistente. Aunque recientemente se ha confirmado la asociación de un SNP en PHRF1 (rs4963128)^{69,70}, el cual en teoría está en desequilibrio de ligamiento (DL) con IRF7, aún no se ha estudiado IRF7 direc-

tamente y el DL es más bien moderado ($r^2=0.475$).

GENES INVOLUCRADOS EN LA REMOCIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS

El principal factor patogénico en LES es el depósito anormal de inmunocomplejos (ICs) en diferentes órganos y tejidos, provocado por el incremento anormal de la tasa de apoptosis de células mononucleares y la defectuosa remoción de los ICs producidos^{71,72}. Los receptores de la fracción cristalizante de la inmunoglobulina G (Fc γ R) son críticos en este proceso de remoción.

Varios polimorfismos en los genes que codifican los receptores Fc γ R1a, Fc γ R1b, Fc γ R1a y Fc γ R1b se han asociado con LES, siendo FCGR2A (Arg131His) el más consistente⁷³⁻⁷⁶. En presencia del alelo Arg131, la afinidad del receptor por la IgG2 se reduce⁷⁴ afectando negativamente la fagocitosis mediada por Fc γ R y la remoción de ICs. Normalmente, la unión de ICs al Fc γ R1a expresado en CD8 plasmacitoides (pCDs) induce su activación, maduración, y dispara la producción de IFN- α ⁷⁷, por lo cual resulta un poco contradictorio que el alelo asociado con menor unión sea el que aumenta el riesgo para LES. Sin embargo, es posible que el efecto funcional no esté relacionado con la producción de IFN- α y dependa del tipo de célula. Fc γ R1a también se expresa en neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas y su disfunción en estas células afecta la remoción de ICs. También se ha sugerido que Fc γ R1a tiene la capacidad de ge-

nerar señales inhibitorias o estimuladoras dependiendo del tipo y microambiente celular⁷⁷. Otra hipótesis, aún por comprobar, propone que los polimorfismos en Fc γ R1a, Fc γ R1b y Fc γ R1a afectan el riesgo para LES en ciertas combinaciones de heterocigotos compuestos provocando un desequilibrio entre señales inhibitorias y estimuladoras⁷⁸.

OSTEOPONTINA

La osteopontina (OPN, ETA-1, ó SPP1) es una sialoproteína de la matriz extracelular ósea cuya función en la producción de IFN- α se reveló recientemente⁷⁹. Aparte del hueso, la OPN se expresa en células T, NK, CD8^{80,81} y sus funciones inmunológicas incluyen activación de células T, B, macrófagos y diferenciación Th1^{82,84}. En pCDs de ratón, la estimulación del TLR9 por ADN rico en islas CpG induce la asociación de MyD88 con una forma intracelular de OPN (iOPN) que a su vez media la expresión de genes de IFN a través de IRF-7⁷⁹. En ratón, IRF-7 es el principal IRF que media la expresión de genes IFN- α/β en pCDs, mientras que en humanos IRF-5 es más importante^{53,85,88}. Aún se desconoce, sin embargo, si la OPN es capaz de activar IRF5 en pCDs humanas.

Los niveles séricos de OPN se elevan durante las exacerbaciones del lupus, tanto en humanos como en modelos animales^{89,92}; y varios polimorfismos han sido asociados con los niveles de OPN y la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad en ambas especies^{89,93,96}. Llama la atención que la asociación entre dos SNPs de la región 3' UTR del gen SPP1 (rs1126616T y rs9138C) y LES es mucho más fuerte en hombres

Tabla 1 Genes de susceptibilidad para LES que codifican moléculas involucradas en la vía de señalización del interferón.

Cromosoma	Gen	Polimorfismo asociado	Referencias
Genes con la evidencia más fuerte y mejor replicados			
1q21-24	FCGR2A	rs1801274 (R131H)	[73-75]
7q32	IRF5	CGGGG promoter indel, rs2004640, exon 6 indel rs10954213	[55, 60, 61, 64]
2q32.2	STAT4	rs7574865, rs7568275 rs3821236, rs10168266	[103, 105-108, 121]
9p13.2	TYK2	rs2304256, rs12720270, rs34536443.	[56, 101, 102, 108]
8p23-p22	BLK	rs13277113, rs2736340	[104, 108]
4q24	BANK1	rs10516487 (R61H), rs17266594, rs3733197 (A383T)	[108, 122, 124, 125]
Genes con buena evidencia			
1q21-24	FCGR3B	NA1/NA2, CNV of the whole gene.	[76]
4q21-q25	OPN (SPP1)	rs1126616, rs1126772, rs9138 C, rs7687316	[94, 95, 97, 98]
5q32-q33.1	TNIP1	rs10036748, rs7708392, rs17728338	[70, 97, 133]
16p13.3	DNASEI	V89M, K5X, 46_72 deletion, rs179982-rs1030874-rs1059857 haplotype, ..	[130, 134-136]
3p21.31	TREX1 (DNASEIII)	R114H, 158V, P212fs, G227S, R240S, A247, P272fs, P290L, Y305C, G306A	[131, 132]
1q21-24	FCGR3A	rs396991, V176F	[73]
1q21-24	FCGR2B	I232T	[73]
8q13	LYN	rs6983130	[75, 128]
11q24.2	TIRAP	rs8177374, S180L	[137, 138]
6q21	ATG5	rs6568431	[75]
Xq28	IRAK1	rs2239673-rs763737-rs5945174-rs7061789 GGGG haplotype.	[139]
Genes que requieren más estudios de replicación			
9p22	IFNA gene cluster		[140]
3p21.3	TLR9	+1174 A>G	[141]
19q13.3-q13.4	IRF3	rs2304204, rs2304206	[67]

Los alelos asociados con incremento del riesgo a desarrollar LES están subrayados (alelos con mayor frecuencia en pacientes que controles).

que en mujeres^{97,98}. Además, rs9138C se asocia con niveles elevados de OPN sólo en hombres y en mujeres jóvenes⁹⁸. Diferencias similares dependientes del género se han observado también en modelos murinos^{99,100}. In silico estos SNPs cambian el sitio de un unión para un micro-RNA, lo cual podría explicar la influencia que tienen sobre los niveles de expresión⁹⁷. Sin embargo, esta hipótesis aún no ha sido verificada experimentalmente

GENES INVOLUCRADOS EN LAS VÍAS ESTIMULADAS POR INTERFERÓN TIPO I

La unión de los IFNs tipo I a su receptor causa la dimerización de las dos subunidades IFNAR-1 e IFNAR-2 y la posterior fosforilación de las tirosin-quinazas Tyk2 y Jak1 asociadas al receptor, lo cual activa múltiples y redundantes vías de señalización. Los efectos biológicos de los IFNs tipo I son específicos de cada contexto, dependen del subtipo de IFN y su afinidad diferencial por las subunidades IFNAR-1 e IFNAR-2, la célula (pCDs, T, B, NK, etc.), citocinas presentes en el microambiente celular, activación de otros receptores (BCR, TCR, etc.), entre otras. La señal se transmite vía Jak/STAT, MAPK ó PI3K. Las tres vías se sobreponen hasta cierto punto y todas terminan en la inducción de la expresión de cientos de genes.

MOLÉCULAS QUE TRANSMITEN LA SEÑAL DEL RECEPTOR DE INTERFERÓN

La asociación de TYK2 y LES fue revelada en el mismo estudio que reportó IRF5 por primera vez⁵⁶. A diferencia de IRF5, los estudios de replicación que siguieron este primer

reporte fueron controvertidos¹⁰¹, aunque hoy en día hay suficiente evidencia para respaldar la asociación de TYK2^{70,102}. De hecho, un estudio reciente reportó una importante interacción genética entre los SNPs rs2304256 en TYK2 y rs10954213 en IRF5¹⁰². Ningún polimorfismo funcional ha sido descrito todavía.

De la familia de transductores de señal y activadores de la transcripción STATs, solo STAT4 cuenta con evidencia sólida y constituye un gen mayor en autoinmunidad. STAT4 está asociado con varias EAIs en poblaciones Caucásicas^{103,109}, Latinoamericanas^{105,110} y Asiáticas^{111,114}. STAT4 se expresa principalmente en células T, NK, monocitos activados y CD4⁺, donde reside en el citoplasma en su forma inactiva. La estimulación celular con IL-12, IL-23 o IFN- α/β , induce la fosforilación y dimerización de STAT4 que, en esta forma activa, se transloca al núcleo donde induce la expresión de IFN- γ ¹¹⁶. STAT4 es también esencial para la diferenciación de células T naïve CD4⁺ a Th1^{117,119}.

STAT4 está localizado en 2q32.2 a pocas kilobases de STAT1 y con moderado DL entre ellos, lo cual podría explicar la débil señal de asociación reportada para STAT1¹⁰³. La mayoría de estudios respalda que el polimorfismo causal de STAT4 está localizado en el tercer intron del gen^{103,106,107,111}. Nosotros observamos un segundo haplotipo (exon 6 al 16) asociado independientemente del intron 3, y de hecho más fuerte, en Argentinos y Españoles¹⁰³. Esta observación fue

replicada por otro grupo en poblaciones de origen hispano y afroamericanos¹⁰⁵. Dicho estudio reveló que la estructura de los bloques de haplotipos de STAT4 es diferente entre poblaciones: en las poblaciones no-Europeas, el DL entre los dos bloques de haplotipos asociados es más bajo y la frecuencia del haplotipo independiente (exon 6 al 16) mucho más alta^{103,105}. Por otro lado, la asociación del intron 3 es más fuerte en pacientes con anticuerpos anti-dsDNA, nefritis lúpica e inicio temprano de la enfermedad^{107,11,120}. Entonces, la heterogeneidad alélica observada para STAT4 puede estar reflejando importantes diferencias poblacionales, o diferentes subgrupos clínicos/serológicos de pacientes.

El haplotipo de riesgo de STAT4 se correlaciona con mayores niveles de expresión, patrón que parece ser célula-específico^{103,107}, y mayor expresión de genes inducidos por IFN¹²¹. Además, el gen posee promotores alternativos tejido-específicos, lo cual dificulta aún más la búsqueda de las variantes funcionales de STAT4. Estudios que incluyan la re-secuenciación del gen están por ende justificados.

GENES MODULADOS POR INTERFERÓN

Dentro de los muchos genes regulados por interferón, mencionaremos solamente a BLK y BANK1 dado que ambos son genes de susceptibilidad para LES confirmados por varios estudios en poblaciones Europeas^{70,108,122} y Asiáticas^{114,123,124}, son específicos de células B y su expresión en células

B es modulada por IFNs tipo I^{104,125}. BLK es una tirosin-quinasa de la familia Src y BANK1 una proteína adaptadora.

El alelo de riesgo de BLK rs13277113-A está localizado en el promotor y se correlaciona negativamente con los niveles de expresión del gen. Los IFNs tipo I reducen la expresión de BLK y también la infección con EBV, el cual ha sido sugerido como un factor patogénico ambiental para LES¹²⁶. Esto sugiere que el alelo de susceptibilidad, la exposición a altos niveles de IFN y la infección con EBV, ejercerían un efecto sumatorio en el aumento del riesgo a desarrollar LES mediado por la regulación negativa de BLK en células B.

Tres polimorfismos se han reportado para BANK1: rs10516487 (R61H) en el exon 2 y en DL con rs17266594 ($r^2=0.90$), localizado en el sitio de ramificación del intron 2; y rs3733197 (A383T) en el dominio anquirina¹²⁵. El polimorfismo del sitio de ramificación altera la eficiencia del splicing del exon 2 y que genera dos isoformas, una completa y una que carece del dominio de unión para IP3R2, molécula que se asocia con BANK1 luego de la activación de la célula B para mediar la movilización de calcio¹²⁷. LYN, otra tirosin-quinasa de células B recientemente asociada con LES^{75,128}, también puede activar a BANK1 mediante fosforilación, induciendo así mayor interacción con IP3R2. Los IFNs tipo I aumentan la expresión de BANK1 en células B, y esto sumado a la deficiencia de LYN y BLK, podría distorsionar la señal de activación en células B y llevar a la producción incrementada de auto-anticuerpos. Sin embargo, no se conoce el papel exacto de BANK1 en células B.

CONCLUSIÓN

El LES es una enfermedad genética compleja con múltiples genes aportando contribuciones modestas al desarrollo y la perpetuación de la enfermedad. Dado el papel comprobado de los IFN tipo I en la patogenia del LES, hemos revisado brevemente los genes de susceptibilidad cuyos polimorfismos asociados conducen, ya sea a la excesiva producción de IFNs tipo I, a la amplificación de la señalización iniciada por IFN, a una defectuosa regulación negativa de las vías del IFN, ó a una respuesta anormal frente a la presencia del IFN. Una revisión más extensa e ilustrada en inglés puede encontrarse en la referencia ¹²⁹.

Los genes que representan las asociaciones más fuertes, como IRF5 y STAT4, se han replicado en múltiples poblaciones y en varias EAls. Otros genes, con señales más débiles, o particulares de ciertos subgrupos clínicos o serológicas, parecen ser genes modificadores de la enfermedad, más que genes de susceptibilidad. Es muy posible que interacciones epistáticas más complejas enmascaren muchas asociaciones y se requieran estudios con diseños diferentes para detectarlas. Es posible también que las señales de asociación se deban a variantes raras o polimorfismos en el número de copias de un gen (CNVs) y no a SNPs. Ya se han reportado mutaciones raras en pacientes con SLE en el gen DNASE1¹³⁰ y TREX1^{131,132}. Esto subraya el reto que implica la re-secuenciación de genes en la búsqueda de variantes raras y altamente penetrantes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

FINANCIACIÓN

Este proyecto fue financiado en parte por la fundación Clas Groschinskys, la Asociación Sueca contra el Reumatismo para SVK y MEAR, la Fundación Torsten y Ragnar Söderberg, el Consejo Sueco de Investigación Científica, la Fundación para el Jubileo Octagenario del Rey Gustavo V, y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y el Instituto de Salud Carlos III para MEAR.



BIBLIOGRAFÍA

1. Pestka S, Krause CD, Walter MR: Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004, 202:8-32.
2. Diaz MO, Pomykala HM, Bohlander SK, Maltepe E, Malik K, Brownstein B, Olopade OI: Structure of the human type-I interferon gene cluster determined from a YAC clone contig. *Genomics* 1994, 22:540-552.
3. Raziuddin A, Sarkar FH, Dutkowski R, Shulman L, Ruddle FH, Gupta SL: Receptors for human alpha and beta interferon but not for gamma interferon are specified by human chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984, 81:5504-5508.
4. Luft T, Pang KC, Thomas E, Hertzog P, Hart DN, Trapani J, Cebon J: Type I IFNs enhance the terminal differentiation of dendritic cells. *J Immunol* 1998, 161:1947-1953.
5. Gallucci S, Lolkema M, Matzinger P: Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells. *Nat Med* 1999, 5:1249-1255.
6. Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, Gresser I, Belardelli F, Borrow P, Tough DF: Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. *Blood* 2002, 99:3263-3271.
7. Ito T, Amakawa R, Inaba M, Ikehara S, Inaba K, Fukuhara S: Differential regulation of human blood dendritic cell subsets by IFNs. *J Immunol* 2001, 166:2961-2969.

8. Ito T, Kanzler H, Duramad O, Cao W, Liu YJ: Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2006, 107:2423-2431.
9. Jego G, Palucka AK, Blanck JP, Chalouni C, Pascual V, Banchereau J: Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity* 2003, 19:225-234.
10. Nejentsev S, Walker N, Riches D, Egholm M, Todd JA: Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science* 2009, 324:387-389.
11. Moore PA, Belvedere O, Orr A, Pieri K, LaFleur DW, Feng P, Soppet D, Charters M, Gentz R, Parmelee D, et al: BlyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999, 285:260-263.
12. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P, Cerutti A: DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BlyS and APRIL. *Nat Immunol* 2002, 3:822-829.
13. Decalf J, Fernandes S, Longman R, Ahloulay M, Audat F, Lefrere F, Rice CM, Pol S, Albert ML: Plasmacytoid dendritic cells initiate a complex chemokine and cytokine network and are a viable drug target in chronic HCV patients. *J Exp Med* 2007, 204:2423-2437.
14. Krug A, Towarowski A, Britsch S, Rothenfusser S, Hornung V, Bals R, Giese T, Engelmann H, Endres S, Krieg AM, Hartmann G: Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol* 2001, 31:3026-3037.
15. Piqueras B, Connolly J, Freitas H, Palucka AK, Banchereau J: Upon viral exposure, myeloid and plasmacytoid dendritic cells produce 3 waves of distinct chemokines to recruit immune effectors. *Blood* 2006, 107:2613-2618.
16. Penna G, Vulcano M, Roncari A, Facchetti F, Sozzani S, Adorini L: Cutting edge: differential chemokine production by myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2002, 169:6673-6676.
17. Megjugorac NJ, Young HA, Amrute SB, Olshalsky SL, Fitzgerald-Bocarsly P: Virally stimulated plasmacytoid dendritic cells produce chemokines and induce migration of T and NK cells. *J Leukoc Biol* 2004, 75:504-514.
18. Curtsinger JM, Valenzuela JO, Agarwal P, Lins D, Mescher MF: Type I IFNs provide a third signal to CD8 T cells to stimulate clonal expansion and differentiation. *J Immunol* 2005, 174:4465-4469.
19. Le Bon A, Schiavoni G, D'Agostino G, Gresser I, Belardelli F, Tough DF: Type I interferons potentially enhance humoral immunity and can promote isotype switching by stimulating dendritic cells in vivo. *Immunity* 2001, 14:461-470.
20. Gisler RH, Lindahl P, Gresser I: Effects of interferon on antibody synthesis in vitro. *J Immunol* 1974, 113:438-444.
21. Peters M, Ambrus JL, Zheleznyak A, Walling D, Hoofnagle JH: Effect of interferon-alpha on immunoglobulin synthesis by human B cells. *J Immunol* 1986, 137:3153-3157.
22. Braun D, Caramalho I, Demengeot J: IFN-alpha/beta enhances BCR-dependent B cell responses. *Int Immunol* 2002, 14:411-419.
23. Morikawa K, Kubagawa H, Suzuki T, Cooper MD: Recombinant interferon-alpha, -beta, and -gamma enhance the proliferative response of human B cells. *J Immunol* 1987, 139:761-766.
24. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, Durand V, Rossmann C, Kalinke U, Tough DF: Cutting edge: enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol* 2006, 176:2074-2078.
25. Marrack P, Kappler J, Mitchell T: Type I interferons keep activated T cells alive. *J Exp Med* 1999, 189:521-530.
26. Ruuth K, Carlsson L, Hallberg B, Lundgren E: Interferon-alpha promotes survival of human primary B-lymphocytes via phosphatidylinositol 3-kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 284:583-586.
27. von Hoegen P, Zawatzky R, Schirrmacher V: Modification of tumor cells by a low dose of Newcastle disease virus. III. Potentiation of tumor-specific cytolytic T cell activity via induction of interferon-alpha/beta. *Cell Immunol* 1990, 126:80-90.
28. Kolumam GA, Thomas S, Thompson LJ, Sprent J, Murali-Krishna K: Type I interferons act directly on CD8 T cells to allow clonal expansion and memory formation in response to viral infection. *J Exp Med* 2005, 202:637-650.
29. Lee CK, Rao DT, Gertner R, Gimeno R, Frey AB, Levy DE: Distinct requirements for IFNs and STAT1 in NK cell function. *J Immunol* 2000, 165:3571-3577.
30. Kamath AT, Sheasby CE, Tough DF: Dendritic cells and NK cells stimulate bystander T cell activation in response to TLR agonists through secretion of IFN-alpha beta and IFN-gamma. *J Immunol* 2005, 174:767-776.
31. Fernandez NC, Lozier A, Flament C, Ricciardi-Castagnoli P, Bellet D, Suter M, Perricaudet M, Tursz T, Maraskovsky E, Zitvogel L: Dendritic cells directly trigger NK cell functions: cross-talk relevant in innate anti-tumor immune responses in vivo. *Nat Med* 1999, 5:405-411.
32. Gerosa F, Gobbi A, Zorzi P, Burg S, Briere F, Carra G, Trinchieri G: The reciprocal interaction of NK cells with plasmacytoid or myeloid dendritic cells profoundly affects innate resistance functions. *J Immunol* 2005, 174:727-734.
33. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J: Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001, 294:1540-1543.
34. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL: Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979, 301:5-8.
35. Preble OT, Black RJ, Friedman RM, Klippel JH, Vilcek J: Systemic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. *Science* 1982, 216:429-431.
36. Ytterberg SR, Schnitzer TJ: Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982, 25:401-406.
37. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK: High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lu-

- pus erythematosus. *Genes Immun* 2007, 8:492-502.
38. Hooks JJ, Jordan GW, Cupps T, Moutsopoulos HM, Fauci AS, Notkins AL: Multiple interferons in the circulation of patients with systemic lupus erythematosus and vasculitis. *Arthritis Rheum* 1982, 25:396-400.
 39. Gota C, Calabrese L: Induction of clinical autoimmune disease by therapeutic interferon-alpha. *Autoimmunity* 2003, 36:511-518.
 40. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE: Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991, 115:178-183.
 41. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, Shark KB, Grande WJ, Hughes KM, Kapur V, et al: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:2610-2615.
 42. Alarcon-Segovia D: Shared autoimmunity: a concept for which the time has come. *Autoimmunity* 2005, 38:201-203.
 43. Baechler EC, Batliwalla FM, Reed AM, Peterson EJ, Gaffney PM, Moser KL, Gregersen PK, Behrens TW: Gene expression profiling in human autoimmunity. *Immunol Rev* 2006, 210:120-137.
 44. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, Fitzgerald-Bocarsly PA, Shah K, Ho S, Antonenko S, Liu YJ: The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. *Science* 1999, 284:1835-1837.
 45. Cella M, Jarrossay D, Facchetti F, Alebar-di O, Nakajima H, Lanzavecchia A, Colonna M: Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon. *Nat Med* 1999, 5:919-923.
 46. Rahman AH, Eisenberg RA: The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2006, 28:131-143.
 47. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, Shinobu N, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Akira S, Fujita T: The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 2004, 5:730-737.
 48. Kang DC, Gopalkrishnan RV, Wu Q, Jan-kowsky E, Pyle AM, Fisher PB: mda-5: An interferon-inducible putative RNA helicase with double-stranded RNA-dependent ATPase activity and melanoma growth-suppressive properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 99:637-642.
 49. Ishii KJ, Kawagoe T, Koyama S, Matsui K, Kumar H, Kawai T, Uematsu S, Takeuchi O, Takeshita F, Coban C, Akira S: TANK-binding kinase-1 delineates innate and adaptive immune responses to DNA vaccines. *Nature* 2008, 451:725-729.
 50. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A: Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science* 2007, 315:1398-1401.
 51. Barnes BJ, Field AE, Pitha-Rowe PM: Virus-induced heterodimer formation between IRF-5 and IRF-7 modulates assembly of the IFNA enhanceosome in vivo and transcriptional activity of IFNA genes. *J Biol Chem* 2003, 278:16630-16641.
 52. Barnes BJ, Kellum MJ, Field AE, Pitha PM: Multiple regulatory domains of IRF-5 control activation, cellular localization, and induction of chemokines that mediate recruitment of T lymphocytes. *Mol Cell Biol* 2002, 22:5721-5740.
 53. Barnes BJ, Kellum MJ, Pinder KE, Frischno JA, Pitha PM: Interferon regulatory factor 5, a novel mediator of cell cycle arrest and cell death. *Cancer Res* 2003, 63:6424-6431.
 54. Barnes BJ, Moore PA, Pitha PM: Virus-specific activation of a novel interferon regulatory factor, IRF-5, results in the induction of distinct interferon alpha genes. *J Biol Chem* 2001, 276:23382-23390.
 55. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MV, Plenge RM, Bauer JW, Ortmann WA, Koeuth T, Gonzalez Escribano MF, Pons-Estel B, et al: A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2006, 38:550-555.
 56. Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, Jon-sen A, Rantapaa-Dahlqvist S, Moller B, Kere J, et al: Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2005, 76:528-537.
 57. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, Liljedahl U, Wiman AC, Alfredsson L, Toes R, Ronnelid J, Klareskog L, Huizinga TW, et al: Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007, 56:2202-2210.
 58. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X: Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007, 56:3989-3994.
 59. Dideberg V, Kristjansdottir G, Milani L, Libioule C, Sigurdsson S, Louis E, Wiman AC, Vermeire S, Rutgeerts P, Belaiche J, et al: An insertion-deletion polymorphism in the interferon regulatory Factor 5 (IRF5) gene confers risk of inflammatory bowel diseases. *Hum Mol Genet* 2007, 16:3008-3016.
 60. Sigurdsson S, Goring HH, Kristjansdottir G, Milani L, Nordmark G, Sandling JK, Eloranta ML, Feng D, Sangster-Guity N, Gunnarsson I, et al: Comprehensive evaluation of the genetic variants of interferon regulatory factor 5 (IRF5) reveals a novel 5 bp length polymorphism as strong risk factor for systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2008, 17:872-881.
 61. Kozyrev SV, Alarcon-Riquelme ME: The genetics and biology of Irf5-mediated signaling in lupus. *Autoimmunity* 2007, 40:591-601.
 62. Cunninghame Graham DS, Manku H, Wagner S, Reid J, Timms K, Gutin A, Lanchbury JS, Vyse TJ: Association of IRF5 in UK SLE families identifies a variant involved in polyadenylation. *Hum Mol Genet* 2007, 16:579-591.
 63. Löfgren S, Yin H, Delgado-Vega AM, Sanchez E, Lewén S., Pons-Estel BA, Witte T, D'Alfonso S, Ortego-Centeno N, Martin J, et al: Promoter insertion/deletion in the IRF5 gene is highly associated with susceptibility to SLE in distinct

- populations but exerts a modest effect on gene expression in PBMCs. *J Rheumatol* 2009, In press.
64. Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, Vlasova IA, Davies LR, Baechler EC, Plenge RM, Koeth T, Ortmann WA, Hom G, et al: Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, 104:6758-6763.
 65. Niewold TB, Kelly JA, Flesch MH, Espinoza LR, Harley JB, Crow MK: Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2008, 58:2481-2487.
 66. Reddy MV, Velazquez-Cruz R, Baca V, Lima G, Granados J, Orozco L, Alarcon-Riquelme ME: Genetic association of IRF5 with SLE in Mexicans: higher frequency of the risk haplotype and its homozygosity than Europeans. *Hum Genet* 2007, 121:721-727.
 67. Akahoshi M, Nakashima H, Sadanaga A, Miyake K, Obara K, Tamari M, Hirota T, Matsuda A, Shirakawa T: Promoter polymorphisms in the IRF3 gene confer protection against systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008, 17:568-574.
 68. Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Sabio JM, Jimenez-Alonso J, Mico L, Suarez A, Gutierrez C, de Ramon E, et al: No evidence for genetic association of interferon regulatory factor 3 in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009, 18:230-234.
 69. Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, Tsao BP, Vyse TJ, Langefeld CD, Nath SK, et al: Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008, 40:204-210.
 70. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X, Ortmann W, Kosoy R, Ferreira RC, Nordmark G, et al: A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2009, 41:1228-1233.
 71. Emlen W, Niebur J, Kadera R: Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994, 152:3685-3692.
 72. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR: Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998, 41:1241-1250.
 73. Karassa FB, Trikalinos TA, Ioannidis JP: The role of Fc gammaRIIA and IIIA polymorphisms in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother* 2004, 58:286-291.
 74. Clark MR, Stuart SG, Kimberly RP, Ory PA, Goldstein IM: A single amino acid distinguishes the high-responder from the low-responder form of Fc receptor II on human monocytes. *Eur J Immunol* 1991, 21:1911-1916.
 75. Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, Tsao BP, Vyse TJ, Langefeld CD: Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008, 40:204-210.
 76. Fanciulli M, Norsworthy PJ, Petretto E, Dong R, Harper L, Kamesh L, Heward JM, Gough SC, de Smith A, Blakemore AI, et al: FcGR3B copy number variation is associated with susceptibility to systemic, but not organ-specific, autoimmunity. *Nat Genet* 2007, 39:721-723.
 77. Bave U, Magnusson M, Eloranta ML, Pellers A, Alm GV, Ronnblom L: Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG. *J Immunol* 2003, 171:3296-3302.
 78. Magnusson V, Johanneson B, Lima G, Odeberg J, Alarcon-Segovia D, Alarcon-Riquelme ME: Both risk alleles for Fc gammaRIIA and Fc gammaRIIIA are susceptibility factors for SLE: a unifying hypothesis. *Genes Immun* 2004, 5:130-137.
 79. Shinohara ML, Lu L, Bu J, Werneck MB, Kobayashi KS, Glimcher LH, Cantor H: Osteopontin expression is essential for interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol* 2006, 7:498-506.
 80. Denhardt DT, Noda M: Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J Cell Biochem Suppl* 1998, 30-31:92-102.
 81. Pollack SB, Linnemeyer PA, Gill S: Induction of osteopontin mRNA expression during activation of murine NK cells. *J Leukoc Biol* 1994, 55:398-400.
 82. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, Rittling SR, Denhardt DT, Glimcher MJ, Cantor H: Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000, 287:860-864.
 83. Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, Cantor H: Polyclonal B cell activation by the Eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. *J Immunol* 1991, 147:2902-2906.
 84. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM: Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007, 27:2302-2309.
 85. Schoenemeyer A, Barnes BJ, Mancl ME, Latz E, Goutagny N, Pitha PM, Fitzgerald KA, Golenbock DT: The interferon regulatory factor, IRF5, is a central mediator of toll-like receptor 7 signaling. *J Biol Chem* 2005, 280:17005-17012.
 86. Takaoka A, Yanai H, Kondo S, Duncan G, Negishi H, Mizutani T, Kano S, Honda K, Ohba Y, Mak TW, Taniguchi T: Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature* 2005, 434:243-249.
 87. Barnes BJ, Richards J, Mancl M, Hanash S, Beretta L, Pitha PM: Global and distinct targets of IRF-5 and IRF-7 during innate response to viral infection. *J Biol Chem* 2004, 279:45194-45207.
 88. Honda K, Yanai H, Negishi H, Asagiri M, Sato M, Mizutani T, Shimada N, Ohba Y, Takaoka A, Yoshida N, Taniguchi T: IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature* 2005, 434:772-777.
 89. Chiocchetti A, Indelicato M, Bensi T, Mesturini R, Giordano M, Sametti S, Castelli L, Bottarel F, Mazzarino MC,

- Garbarini L, et al: High levels of osteopontin associated with polymorphisms in its gene are a risk factor for development of autoimmunity/lymphoproliferation. *Blood* 2004, 103:1376-1382.
90. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW: Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44:602-606.
91. Masutani K, Akahoshi M, Tsuruya K, Tokumoto M, Ninomiya T, Kohsaka T, Fukuda K, Kanai H, Nakashima H, Otsuka T, Hirakata H: Predominance of Th1 immune response in diffuse proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:2097-2106.
92. Sato T, Nakai T, Tamura N, Okamoto S, Matsuoka K, Sakuraba A, Fukushima T, Uede T, Hibi T: Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th1 immune response. *Gut* 2005, 54:1254-1262.
93. Miyazaki T, Ono M, Qu WM, Zhang MC, Mori S, Nakatsuru S, Nakamura Y, Sawasaki T, Endo Y, Nose M: Implication of allelic polymorphism of osteopontin in the development of lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Eur J Immunol* 2005, 35:1510-1520.
94. Forton AC, Petri MA, Goldman D, Sullivan KE: An osteopontin (SPP1) polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus. *Hum Mutat* 2002, 19:459.
95. D'Alfonso S, Barizzone N, Giordano M, Chiocchetti A, Magnani C, Castelli L, Indelicato M, Giacomelli F, Marchini M, Scorza R, et al: Two single-nucleotide polymorphisms in the 5' and 3' ends of the osteopontin gene contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005, 52:539-547.
96. Wuthrich RP, Fan X, Ritthaler T, Sibalic V, Yu DJ, Loffing J, Kaissling B: Enhanced osteopontin expression and macrophage infiltration in MRL-Fas(lpr) mice with lupus nephritis. *Autoimmunity* 1998, 28:139-150.
97. Han S, Guthridge JM, Harley IT, Sestak AL, Kim-Howard X, Kaufman KM, Namjou B, Deshmukh H, Bruner G, Espinoza LR, et al: Osteopontin and systemic lupus erythematosus association: a probable gene-gender interaction. *PLoS One* 2008, 3:e0001757.
98. Kariuki SN, Moore JG, Kirou KA, Crow MK, Utset TO, Niewold TB: Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon-alpha by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009, 10:487-494.
99. Cowley BD, Jr., Ricardo SD, Nagao S, Diamond JR: Increased renal expression of monocyte chemoattractant protein-1 and osteopontin in ADPKD in rats. *Kidney Int* 2001, 60:2087-2096.
100. Matkovits T, Christakos S: Variable in vivo regulation of rat vitamin D-dependent genes (osteopontin, Ca,Mg-adenosine triphosphatase, and 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase): implications for differing mechanisms of regulation and involvement of multiple factors. *Endocrinology* 1995, 136:3971-3982.
101. Cunninghame Graham DS, Akil M, Vyse TJ: Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:927-930.
102. Hellquist A, Jarvinen TM, Koskenmies S, Zucchelli M, Orsmark-Pietras C, Berglund L, Panelius J, Hasan T, Julkunen H, D'Amato M, et al: Evidence for genetic association and interaction between the TYK2 and IRF5 genes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009, 36:1631-1638.
103. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sanchez E, Velazquez-Cruz R, Eriksson N, Wojcik J, Linga Reddy MV, Lima G, D'Alfonso S, et al: STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1746-1753.
104. Hom G, Graham RR, Modrek B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, Lee AT, Chung SA, Ferreira RC, Pant PV, et al: Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med* 2008, 358:900-909.
105. Namjou B, Sestak AL, Armstrong DL, Zidovetzki R, Kelly JA, Jacob N, Ciobanu V, Kaufman KM, Ojwang JO, Ziegler J, et al: High-density genotyping of STAT4 reveals multiple haplotypic associations with systemic lupus erythematosus in different racial groups. *Arthritis Rheum* 2009, 60:1085-1095.
106. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PI, Le JM, Lee HS, Batliwalla F, et al: STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2007, 357:977-986.
107. Sigurdsson S, Nordmark G, Garnier S, Grundberg E, Kwan T, Nilsson O, Eloranta ML, Gunnarsson I, Svenungsson E, Sturfelt G, et al: A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. *Hum Mol Genet* 2008, 17:2868-2876.
108. Suarez-Gestal M, Calaza M, Endreffy E, Pullmann R, Ordi-Ros J, Domenico Sebastiani G, Ruzickova S, Jose Santos M, Papasteriades C, Marchini M, et al: Replication of recently identified systemic lupus erythematosus genetic associations: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R69.
109. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, Kastner DL, Remmers EF, Illei GG: Variant form of STAT4 is associated with primary Sjogren's syndrome. *Genes Immun* 2008, 9:267-270.
110. Palomino-Morales RJ, Rojas-Villarraga A, Gonzalez CI, Ramirez G, Anaya JM, Martin J: STAT4 but not TRAF1/C5 variants influence the risk of developing rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Colombians. *Genes Immun* 2008, 9:379-382.
111. Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, et al: Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the STAT1-STAT4 region. *Arthritis Res Ther* 2008, 10:R113.
112. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, et al: Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population.



Julio Sánchez Román, Francisco José García Hernández, María Jesús Castillo Palma

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar (Servicio de Medicina Interna)

H. U. "Virgen del Rocío". Sevilla

Hipertensión arterial pulmonar valoración de su importancia en enfermedades autoinmunes sistémicas

INTRODUCCIÓN

Romberg describió por primera vez, en 1898, la hipertensión pulmonar (HP) como "esclerosis de las arterias pulmonares". Cincuenta años más tarde, en 1951, Dresdale acuñó el término "hipertensión arterial pulmonar primaria" para caracterizar un grupo de pacientes en los que se comprobaba una vasculopatía hipertensiva limitada a la circulación pulmonar sin ninguna causa demostrable, en contraposición a la "hipertensión arterial pulmonar secundaria" (relacionada con alteraciones parenquimatosas pulmonares, enfermedad tromboembólica o enfermedades cardíacas, valvulares u otras).

La clasificación de Evian (1998)¹ de la HP contempló un primer grupo denominado hipertensión arterial pulmonar (HAP), caracterizado por una presión arterial media (PAPm) >25 mm Hg en reposo y una presión capilar enclavada (PCP) <15 mm Hg. Incluyó como subgrupos, tanto la HAP primaria, definida anteriormente (y subdividida en familiar y esporádica), como un segundo

subgrupo en el que la HP se relaciona con determinadas entidades. Entre ellas (junto al consumo de anorexígenos, la infección VIH, la hipertensión portal, etc.) las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Esta variante de HP sería en rigor "secundaria". Sin embargo, aunque no se conocen los mecanismos por los que los citados procesos producen alteraciones en la circulación pulmonar, los cambios anatomopatológicos, las características clínico-hemodinámicas y la respuesta al tratamiento de este subgrupo son muy similares a los propios de la HP "primaria". Por el contrario, tiene muy poco en común con las variantes primitivamente conocidas como "secundarias" (tromboembolismo, neumopatías, hipertensión de origen postcapilar). Para evitar esta confusión, en la clasificación de Venecia (2003)¹ se abandonaron los términos tanto "secundaria" (ya soslayado en Evian) como "primaria", sustituido actualmente, este último, por "idiopática" (Tabla 1). Dentro de esta clasificación nos referiremos especialmente al subgrupo 1.3.1:

hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades colágeno-vasculares ("Collagen vascular diseases" aunque utilizaremos la denominación de enfermedades autoinmunes sistémicas [EAS] que nos parece más adecuado en español). Muy recientemente, en la clasificación emanada del 4^o Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (Dana Point, California, febrero de 2008; Tabla 2)² se mantiene este subgrupo pero modificando su descripción como enfermedades del tejido conectivo ("Connective tissue diseases") y se separan de este apartado los casos de HP asociada a vasculitis, que, por primera vez, aparecen incluidos en el grupo 5 (anteriormente denominado "Miscelánea" y que pasa a describirse como "Hipertensión pulmonar por mecanismos poco claros o multifactorial")³.

FRECUENCIA

La incidencia de HAP, subestimada en 1-2 por casos por millón de habitantes y año, se valoró, tras el estudio epidemiológico de Humbert el al⁴ (2006) en 2-4 por millón, con

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (HP). Venecia, 2003.

1. Hipertensión arterial pulmonar.
 - 1.1. Idiopática.
 - 1.2. Familiar.
 - 1.3. Asociada con:
 - 1.3.1. Enfermedad del tejido conectivo.
 - 1.3.2. Cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares (pequeño, grande, reparado o no)
 - 1.3.3. Hipertensión portal.
 - 1.3.4. Infección por virus de inmunodeficiencia humana
 - 1.3.5. Drogas/toxinas.
 - 1.3.6. Otros (enfermedad con depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía).
 - 1.4. Asociada con alteraciones venosas o capilares significativas.
 - 1.4.1. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
 - 1.4.2. Hemangiomas capilares pulmonares.
2. HP asociada a enfermedad cardiovascular izquierda.
 - 2.1. Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda.
 - 2.2. Enfermedad cardíaca valvular izquierda.
3. HP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia.
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Neumopatía intersticial difusa
 - 3.3. Enfermedades de la ventilación asociadas a trastornos del sueño.
 - 3.4. Enfermedades con hipoventilación alveolar.
 - 3.5. Exposición crónica a grandes alturas.
4. HP debida a enfermedad trombotica y/o embólica crónica
 - 4.1. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales.
 - 4.2. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares distales.
 - 4.3. Embolismo pulmonar no trombotico (tumor, parásitos, material extraño).
5. Miscelánea
Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante).

una prevalencia de 15 casos por millón. Cifras semejantes son las observadas en el registro español (REHAP) en 2008, incidencia de 3,94 casos (por millón y año) y prevalencia de 14,5 mientras que en el registro escocés (SPVU), en 2007, dichos valores ascienden a 7,6 y 26

respectivamente. Actualmente se piensa que un valor de 50 por millón de habitantes se aproxima más a la realidad. Esta frecuencia es demasiado baja para que esté justificado un cribaje sistemático en la población general. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes con

HAP, pertenece a grupos de riesgo. En el citado estudio de Humbert el al, sólo el 39 % de los 674 casos de HP corresponde a la forma idiopática (HAPI); de entre el resto (61%) de pacientes con formas asociadas, en el 15,3% (del total) la asociación corresponde a EAS. La frecuencia de esta asociación (EAS-HAP) asciende en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar al 17,9%, y en nuestra propia experiencia (la de una Unidad especializada en EAS) a un 46%. El estudio de vigilancia postmarketing de bosentán (TRAX), sobre 4994 pacientes ha resultado de gran ayuda para dilucidar la prevalencia de las distintas variantes de HAP. El 28% de los casos correspondió a pacientes con EAS-HAP. De estos, el 75% con esclerosis sistémica (ES), el 7% lupus eritematoso sistémico (LES), el 9% enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC); el 12% restante correspondió a otras EAS. En nuestra serie actual (de 82 pacientes con HAP con comprobación mediante CCD) estos porcentajes son un poco diferentes; 55% de los casos de EAS-HAP eran pacientes con ES; 24 % con LES; 8% con EMTC; 5% con dermatitis o polimiositis (DM/PM); 5% con artritis reumatoide (AR) y 3% con síndrome de Sjögren (SS). Es en estos grupos de riesgo, especialmente y como veremos más adelante en pacientes con esclerosis sistémica (ES), donde estaría justificada una valoración periódica para la detección precoz de HAP si, bien, esta indicación está basada únicamente en opiniones de expertos⁵.

Dentro de las variantes de EAS, como vimos, la que se asocia con mayor frecuencia a HAP es la ES. Su

Tabla 2. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (HP). Dana Point, 2008.

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
 - 1.1. Idiopática (HAPI).
 - 1.2. Hereditaria
 - 1.2.1 BMRP2
 - 1.2.2 ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria).
 - 1.2.3 Desconocida.
 - 1.3 Inducida por drogas o toxinas.
 - 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo.
 - 1.4.2. Infección por virus de inmunodeficiencia humana.
 - 1.4.3. Hipertensión portal.
 - 1.4.3. Enfermedades cardíacas congénitas.
 - 1.4.5. Esquistosomiasis.
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.5. Hipertensión persistente del recién nacido.
- 1'. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).
2. HP debida a enfermedad cardíaca izquierda.
 - 2.1. Disfunción sistólica.
 - 2.2. Disfunción diastólica.
 - 2.3. Enfermedad valvular
3. HP debida a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia.
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial.
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo.
 - 3.4. Alteraciones respiratorias del sueño.
 - 3.5. Alteraciones con hipoventilación alveolar.
 - 3.6. Exposición crónica a grandes alturas.
 - 3.7. Anomalías del desarrollo.
4. HP tromboembólica crónica (HPTEC)
5. HP con mecanismos multifactoriales o poco claros.
 - 5.1. Alteraciones hematológicas: alteraciones mieloproliferativas, esplenectomía.
 - 5.2. Alteraciones sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfoma glioelimiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis.
 - 5.3. Alteraciones metabólicas: enfermedad con depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, alteraciones tiroideas.
 - 5.4. Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.

En rojo, las principales modificaciones respecto a la clasificación de Venecia

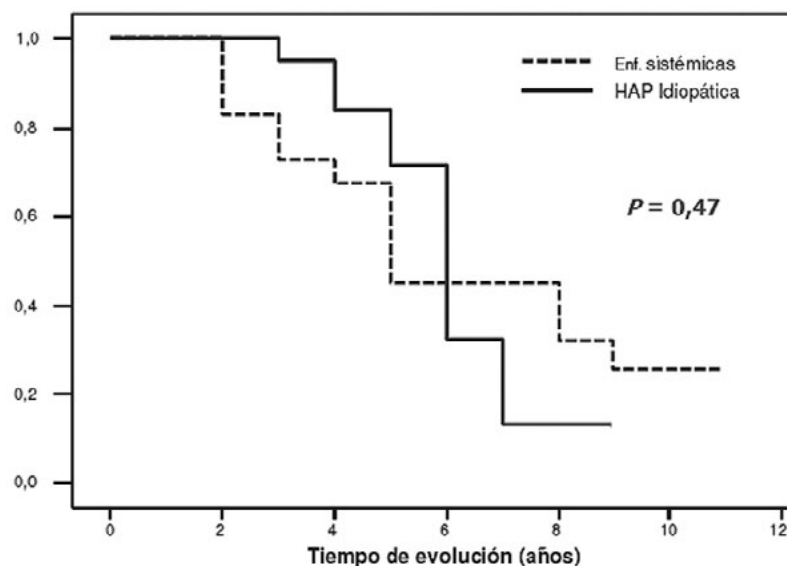
prevalencia estimada es muy variable y depende, entre otros factores, del método empleado para el diagnóstico y del punto de corte escogido para la presión pulmonar. Los es-

tudios de los que se dispone basan el diagnóstico casi exclusivamente en la valoración mediante ecocardiografía-Doppler (eco-D). Battle et al⁶, en 1996, comunicaron una pre-

valencia de HP del 35% en una cohorte de 44 pacientes (punto de corte de 30 mm de Hg para la presión arterial pulmonar sistólica [PAPs] mediante eco-D como método

diagnóstico). Sin embargo, la utilización de criterios ecocardiográficos de forma exclusiva para valorar la presencia de HAP, en pacientes con ES, presenta grandes inconvenientes. Algunos de ellos relacionados con el método. Se detectó una PAPs >40 mm en 6% de individuos mayores de 50 años y en 5% de individuos con índice de masa corporal >30 kg/m², todos ellos sanos⁷; la PAPs suele sobreestimarse en pacientes con HP leve o ausente⁸ y subestimarse en casos con HP grave⁵. El coeficiente de correlación entre la PAPs obtenida mediante eco-D y obtenida por cateterismo cardiaco derecho (CCD) suele ser bajo ($p=0,65$ para Mukerjee et al⁹; $0,36$ en nuestra propia experiencia) en pacientes con ES, de manera que, cuando se usa un umbral inferior a 40 mm Hg para el gradiente tricuspídeo (PAPs estimada en unos 45 mm) el riesgo de falsos positivos llega a ser inaceptable⁹. Por otra parte, la eco-D no discrimina entre HAP e HP relacionada con fibrosis pulmonar o con disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, circunstancias muy comunes en la ES. Pese a todo, el seguimiento sistemático de pacientes con ES mediante eco-D, para detección precoz de HAP continúa siendo un instrumento de primera magnitud¹⁰. La HP debida a arteriopatía o a fibrosis pulmonar, en pacientes con ES, no son mutuamente excluyentes. Los pacientes con ES e HAP (sin fibrosis pulmonar) presentan una capacidad de difusión de CO (DLCO%) disminuida incluso años antes de que la HAP sea demostrable¹¹. Una disminución desproporcionada de DLCO%, con respecto a la capacidad vital forzada (CVF%), disminuida o no

Fig 1: Supervivencia actuarial de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades sistémicas comparada con la de pacientes con hipertensión arterial idiopática (serie de los autores)



(CVF% / DLCO% >1,8), se considera expresiva de HAP sobreañadida a cierto grado de fibrosis¹¹. Hachulla et al¹², empleando un algoritmo que combina datos clínicos, de función respiratoria, ecocardiográficos y hemodinámicos, observan una prevalencia de HAP de 7,85 % (excluyendo pacientes con fibrosis pulmonar o disfunción ventricular izquierda) en un estudio multicéntrico sobre 599 pacientes con ES entre los que figuraban 29 con HAP previamente conocida y 18 diagnosticados a lo largo del estudio. Nosotros¹³, en una serie de pacientes con ES no diagnosticados previamente de HAP, comprobamos su presencia en el 12,5% utilizando una sistemática de estudio semejante. Además de la ya citada disminución de la DLCO%, se han descrito determinados factores pre-dictores de desarrollo de HAP en pacientes con ES tales como variante limitada de la enfermedad, posmenopausia, determinados marcadores del com-

plejo mayor de histocompatibilidad (B35, DRw6 o DRw52), elevación de NT-proBNP, o presencia de complejos plasmina-a-inhibidor (PIC) o de anticuerpos anti-U3-RNP o anti-B23 (proteína nucleolar relacionada con la proliferación celular). Por el contrario, la presencia de anticuerpos anti-Scl70 se considera factor de protección¹⁴ y, muy recientemente, se ha observado una asociación entre polimorfismo del receptor de interleuquina 23 (IL23R) con la positividad de anti-Scl70 y, a la vez, un efecto protector para el desarrollo de HAP¹⁵ (aunque este hallazgo, como comentamos en otra parte de este número, no concuerda con los resultados de otros estudios). En nuestra serie, los pacientes que presentaban HAP se caracterizaban por tener una edad más avanzada y por experimentar disnea¹³. Precisamente, la presencia de disnea inexplicable por otra razón, en pacientes con ES, especialmente durante el esfuerzo, debe hacer sos-

pechar la presencia de HAP incluso aunque no sea demostrable mediante eco-D realizada en reposo. En estas circunstancias se ha aconsejado la realización de eco-D de esfuerzo^{12,16}. En nuestra propia experiencia, una serie de 20 pacientes con ES, todos con disnea, 19 en clase funcional (CF) II y uno en CF I y todos ellos con un gradiente pico de insuficiencia tricuspídea <30 mmHg) en eco-D en reposo, se sometieron a un nuevo estudio mediante eco-D de esfuerzo. Seis pacientes (30%) desarrollaron incremento patológico de la PAP durante la prueba (valorando indirectamente el incremento de resistencia vascular pulmonar a partir del cociente velocidad máxima del reflujo tricuspídeo dividido por la integral velocidad-tiempo del flujo del tracto de salida de ventrículo derecho)¹⁷ con elevación concomitante de los valores de NT-proBNP y reproducción de la disnea. Durante el seguimiento, se pudo comprobar la aparición de HP en reposo en 5 (84%) de estos 6 pacientes (datos pendientes de publicación).

El LES es, en frecuencia, la segunda EAS-HAP. La prevalencia de HAP oscila en ellos entre 0,5 y 14 %. Sin embargo, estos datos provienen principalmente de estudios basados en un diagnóstico exclusivamente ecocardiográfico y, además, en la mayoría de ellos se considera un punto de corte poco exigente (PAPs >30 mm Hg), con riesgo de sobrestimación. Asherson et al¹⁸, en 1990 describieron una prevalencia aproximada del 5% (sobre 24 pacientes). Winslow et al¹⁹, en 1995, en un estudio secuencial (punto de corte >30 mm) en 28 pacientes, encontraron una prevalencia del 14 % que

aumentó significativamente 5 años después (43 %). Tanaka et al²⁰ y Johnson et al²¹, con un punto de corte mayor (PAPs \geq 40 mm Hg) la establecen en el 6,2 y el 14 %, respectivamente. La validez de estas estimaciones es muy discutible dado el tamaño reducido de las series, el carácter retrospectivo de algunos estudios y la discriminación poco clara con otras causas de HP diferentes de la HAP. Es importante resaltar nuevamente que el diagnóstico definitivo de HAP sólo puede establecerse mediante CCD⁵ mientras que la mayoría de estudios en LES se basan exclusivamente en parámetros ecocardiográficos y, casi siempre, con puntos de corte poco discriminativos. Resulta muy ilustrativo, a este respecto, que, en la serie de Johnson et al²¹, una reducción del punto de corte de 40 a 30 mmHg hizo variar la estimación de la frecuencia de de PAP elevada desde el 14 al 48,7 %. En nuestra Unidad, desde 2004, se lleva a cabo un estudio de seguimiento protocolizado para la detección de HAP no conocida en pacientes con LES basado en algoritmos validados internacionalmente^{5,22} para la exclusión de otras causas de HAP (datos pendientes de publicación). Se consideró que la PAPs estaba elevada si su valor era >35 mm de Hg. Se decidió mantener al paciente bajo vigilancia clínica y ecocardiográfica si se encontraba asintomático y la PAPs era <50 mm de Hg, o iniciar el protocolo de estudio diagnóstico, incluido CCD, si la PAPs era \geq 50 mm Hg o el paciente se encontraba sintomático. Se detectó un valor elevado de PAPs en 11 casos (5,2%). Al final del protocolo, sólo se mantuvo el diagnóstico de HAP posible o

confirmada en 5 de ellos (2,4%). Si extrapolamos la suma del número de casos (sintomáticos) diagnosticados independientemente del programa de cribaje y los datos de este a la serie completa de pacientes atendida por nuestra Unidad (superior a 800), podemos considerar que la prevalencia de HAP oscilaría entre el 1% y el 5%.

Al igual que en pacientes con ES-HAP, se ha comunicado la asociación de HAP con diversas variables en pacientes con LES: fundamentalmente con la presencia de fenómeno de Raynaud²³ y, también, con la positividad de anticuerpos antifosfolípido, de factor reumatoide, o actividad de la enfermedad. Curiosamente, se ha observado una mayor prevalencia de HAP en pacientes con anticuerpos antitopoisomerasa I (marcador muy específico de ES que actúa, en este proceso, como protector respecto a HTP) pero sin rasgo clínicos de ES²⁴. En nuestra serie sólo encontramos asociación consistente con antecedentes de serositis, circunstancia ya citada por otros.

La frecuencia de EAS-HAP es muy inferior en otros procesos diferentes de ES y LES. Para la EMTC se han comunicado frecuencias del 5%²⁵. En nuestra serie, sólo 1 paciente estaba afectado de EMTC. En un nuevo caso, el diagnóstico de estableció post mortem. También es muy baja, aunque se comunican casos aislados, la frecuencia de AR, PM/DM o SS asociados a HAP (dos pacientes de cada una de las dos primeras entidades y uno en la última, en nuestra propia serie). Comentamos, con anterioridad, que en la nueva clasificación, de Dana Point, incluye en su grupo V la HAP

asociada a vasculitis sistémicas. Aunque el pulmón es un órgano diana de primer orden en determinadas variantes de vasculitis (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss o poliangeítis microscópica), todas ellas relacionadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), su asociación con HAP es realmente excepcional. No obstante, se han publicado algunos casos aislados de HAP asociados a vasculitis tipo ANCA^{26,27}. La HP descrita en casos de enfermedad de Takayasu corresponde, por lo general, a obstrucción inflamatoria de arterias pulmonares de gran calibre²⁸ pero, en raras ocasiones, se debe a afectación de pequeño vaso (concretamente a angiomatosis capilar pulmonar)²⁹.

PATOGENIA

En el desarrollo de las lesiones proliferativas arteriales que conducen a la HP actúan diferentes mecanismos no completamente conocidos. Los cambios anatomopatológicos vasculares que pueden observarse en los casos de EAS-HAP son prácticamente idénticos a los que están presentes en pacientes con HAPI^{30,31} lo que hace suponer que existen mecanismos fisiopatológicos comunes (desequilibrio entre factores vasoconstrictores/vasodilatadores y proliferativos/antiproliferativos). Esto es, en parte, cierto. Sin embargo, muchos de los factores patogénicos implicados en estos últimos carecen de influencia en el grupo asociado a EAS. No se han descrito, en estas últimas, anomalías en los polimorfismos genéticos para BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor) o ALK1 (activin like kinase)^{32,33}, ni se ha observado relación con infección

por Herpesvirus humano-8 (HVH-8; circunstancia invocada en la patogenia de la HAPI aunque puesta muy en duda actualmente)³⁴. Lee et al³⁵ observaron en pacientes con HAPI, pero no en casos de EAS-HAP, la existencia de una proliferación monoclonal de células endoteliales. La posibilidad de un vasoespasmo mantenido ("Raynaud pulmonar") como causante de lesiones arteriolas persistentes, en pacientes con HAP asociada a ES, también ha sido desechada³⁶. El papel que puede jugar el incremento de autoanticuerpos circulantes es discutible. Yoshio et al³⁷ encuentran títulos elevados de anticuerpos anticélulas endoteliales (aACE) en pacientes con LES activo, especialmente en aquellos que presentan HAP, vasculitis digital, fenómeno de Raynaud o serositis y especulan que, ya que todas estas manifestaciones suelen estar asociadas, los aACE pueden estar involucrados en la patogenia de la lesión vascular y dar lugar a todas estas manifestaciones. Nicolls et al³⁸ consideran que muchos de los procesos asociados a HAP tales como infecciones (por VIH, virus C de hepatitis o HVH-8) o diferentes EAS (ES, LES, EMTc, SS, DM/PM o tiroiditis de Hashimoto) se caracterizan por una disminución selectiva del compartimento de células T reguladoras CD4+CD25+ (Treg), situación que conduce a la activación de células T y B autorreactivas y, por ende, fenómenos de autoinmunidad mediados por anticuerpos. Se ha detectado la presencia de anticuerpos antinucleares, complemento y factor reumatoide en vasos de pacientes con EAS-HTP así como infiltrados inflamatorios compuestos por macrófagos y linfocitos en las lesiones plexifor-

mes. Los aACE, mencionados anteriormente, pueden promover apoptosis y, simultáneamente, proliferación reactiva de células endoteliales anómalas resistentes a la apoptosis³⁸. La citada alteración en la población de células Treg también está presente en pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF)³⁸. La capacidad de los anticuerpos antifosfolipídicos (muy frecuentes en todos los procesos infecciosos o en las EAS) de provocar apoptosis en las células endoteliales hace suponer que tienen un papel importante en la patogenia de la HAP asociada³⁹. En nuestra propia experiencia, la positividad de dichos anticuerpos en pacientes con LES (51%) llega al 70% en aquellos en los que se asocia HAP. Por último, se han comunicado casos de HAP grave en pacientes afectados de síndrome poliglandular autoinmune (SPAII)⁴⁰ tipo I. En estos pacientes se asocian determinadas endocrinopatías (insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo) e inmunodeficiencia con candidiasis mucocutánea. El síndrome se relaciona con una mutación en el gen que codifica un factor de transcripción regulador autoinmune (AIRE), esencial en la autotolerancia timodependiente⁴¹. Su disfunción se considera causante del desarrollo de las variadas manifestaciones del síndrome (incluida la proliferación intravascular). En el SPAII tipo II, mucho más variado en sus manifestaciones autoinmunes, no se ha descubierto una asociación clara con la disfunción de ningún gen regulador en concreto⁴¹. No obstante, se han publicado varios casos (dos de ellos procedentes de nuestra propia serie)⁴² con HAP asociada lo que apoya, una vez más, la posibilidad de una disregulación de la respuesta

inmune como factor determinante de desarrollo de HAP en pacientes afectos de EAS. Resulta difícil de explicar la paradoja que existe entre la presencia constante de alteraciones autoinmunes y la relativa rareza de desarrollo de HAP en pacientes con EAS. Se supone que las alteraciones en la inmunorregulación ejercen tan sólo un efecto “permisivo” y que, para el desarrollo pleno de la enfermedad, son necesarios “segundos golpes” (“second hits”) tales como un determinado genotipo o circunstancias agresoras (nutricionales, infecciosas, estrés vascular transitorio) que no están presentes en todos los individuos³⁸.

HISTORIA NATURAL

La presencia de HAP ensombrece considerablemente el pronóstico de los pacientes con EAS. LeRoy⁴³, en 1991, la denominó la “bestia negra de las enfermedades difusas del tejido conectivo”. McLaughlin et al⁴⁴ comunican en 2004 que mientras los porcentajes de supervivencia a 1, 2 y 3 años, para pacientes con HAPI, son de 79, 66 y 59%, respectivamente, en casos con EAS-HAP dichos porcentajes descienden a 67, 40 y 37%. Estas desventajas eran especialmente llamativas en pacientes con ES. Kawut et al⁴⁵ observan que la supervivencia continúa siendo muy desfavorable en pacientes con ES, con respecto a pacientes con HAPI, tras ajustar por variables demográficas, hemodinámicas y de tratamientos empleados. No obstante, en el mismo año, Mukerjee et al⁴⁶ en un estudio sobre una cohorte de 794 pacientes con HAP asociada a ES, comprueban que la supervivencia está inversamente relacionada con el valor de la PAPm pero que es

semejante a la observada en HAPI cuando los pacientes se tratan activamente. En nuestra propia experiencia, la supervivencia de pacientes con EAS-HAP y la de pacientes con HAPI no difieren estadísticamente (Fig 1) e incluso observamos una tendencia a evolución más favorable en los primeros al igual que otros grupos españoles (Egurbide MV, comunicación personal). Carrington et al⁴⁷ comunican una fuerte tendencia a la reducción en la tasa de letalidad, en los últimos veinte años, en los pacientes con HAP, que es más acusada en el subgrupo de pacientes con EAS-HAP que en pacientes con HAPI. Opinan que es muy probable que la mejor utilización de los métodos diagnósticos (eco-D y CCD) y los nuevos agentes terapéuticos con los que se cuenta actualmente hayan contribuido a la mejoría de esta tendencia al permitir una actuación terapéutica más precoz y eficaz⁴⁷. La pertenencia a un grupo de riesgo, como ocurre en los pacientes con EAS incrementa aún más la posibilidad de detectar el desarrollo de HAP en estadios muy iniciales. Esquemáticamente: los pacientes con HAPI nos buscan cuando están sintomáticos mientras que somos nosotros los que buscamos a los pacientes con EAS-HAP antes de que presenten síntomas.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento más adecuado para pacientes con EAS-HAP es la culminación de un proceso diagnóstico que excluye, por una parte, causas de HP diferentes de la HAP y que establece con precisión la mayor o menor gravedad del paciente (características hemodinámicas, CF y capacidad de respuesta)⁴⁸, y no

se diferencia, en líneas generales, de los algoritmos diagnósticos aconsejados para los pacientes con HAPI⁴⁹.

Los pacientes con EAS-HAP se benefician también de las normas terapéuticas inespecíficas recomendadas para casos de HAPI (anticoagulación, rehabilitación, oxigenoterapia, fármacos inotropos, etc.). El siguiente paso, para el establecimiento del tratamiento, consiste en determinar la respuesta en el test vasodilatador agudo (definida por un descenso en la PAPm >10 mmHg, hasta alcanzar una PAPm \leq 40 mmHg, con un gasto cardíaco superior o igual al inicial durante la prueba aguda con ON, PGI2 o adenosina). Los pacientes “respondedores” se sabe que tienen una supervivencia excelente cuando se tratan con antagonistas del calcio. Pero esta respuesta es muy poco común; se observa en algo menos del 10% de los pacientes con HAP y es casi exclusiva de pacientes con HAPI. Sólo un 4% con otras variantes de HAP son “respondedores agudos” y, de ellos, menos de un 15 % responden a largo plazo. Rara vez los pacientes con EAS-HAP son susceptibles de tratarse con calcioantagonistas⁴⁹. Actualmente se cuenta con alrededor de una docena agentes vasodilatadores específicos que han sido aprobados por una u otra agencia internacional (o están en fase muy avanzada de investigación) para el tratamiento de la HAP. Aunque, mediante diferentes ensayos clínicos, se ha demostrado su efectividad a corto plazo, no hay ningún estudio aleatorizado, con una duración superior a las 16 semanas, que haya demostrado un beneficio clínico sostenido o reducción de la mortalidad. Tampoco hay una evidencia

irrefutable acerca de la superioridad de ninguno de ellos sobre los demás (con excepción de la necesidad de empleo de epoprostenol en pacientes con enfermedad avanzada). No obstante, el conjunto de la documentación clínica existente permite afirmar que se han conseguido resultados cada vez más favorables en cuanto a supervivencia, tanto en casos de HAPI como en pacientes con EAS-HAP. Estos últimos se incluían inicialmente como un subgrupo muy limitado junto a casos mucho más numerosos de HAPI⁵⁰ pero en los últimos años son más frecuentes las publicaciones que analizan específicamente el impacto del tratamiento sobre la HAP asociada a EAS. Klings et al⁵¹ valoraron en 1999 la evolución de 16 pacientes con EAS-HAP tratados con perfusión continua intravenosa de epoprostenol (EPP). La PAP experimentó a corto plazo una reducción $\geq 25\%$ en más del 80% de los pacientes. La respuesta hemodinámica continuó siendo favorable en 4 y 2 pacientes controlados a 1 y 2 años respectivamente. Badesch et al⁵², en un estudio multicéntrico controlado, abierto y aleatorizado sobre 111 pacientes con HAP-ES tratados con EPP observaron, a las 3 semanas, una mejoría significativa de la capacidad de esfuerzo. La evolución de la CF, del grado de disnea, de la intensidad y frecuencia del fenómeno de Raynaud y la reducción de nuevas úlceras digitales fue también más favorable en el grupo tratado con EPP. Las variables hemodinámicas, aunque de manera discreta (pero no muy diferente de lo observado en el caso de la HAPI), también mejoraron en los tratados mientras que tendieron a empeorar en el grupo control (some-

tido a tratamiento convencional). No hubo diferencias significativas respecto a supervivencia aunque el periodo de seguimiento, de 12 semanas, resulta muy corto para apreciarlo. Oudiz et al⁵³ valoraron, a partir de un estudio más amplio, un subgrupo de 90 pacientes con EAS-HAP tratados con treprostinil, análogo de prostaciclina administrado por vía subcutánea. A las 12 semanas comprobaron mejoría en las características clínicas y estabilización o tendencia a la mejoría de los datos hemodinámicos. Williams et al⁵⁴, en 2006, estudiaron retrospectivamente la supervivencia en 45 pacientes con ES-HAP tratados con bosentán (BST), antagonista dual de los receptores de endotelina-1 (ET-1), comparada con la de 47 controles históricos sometidos a tratamiento básico (con prostanoideos en 27). Los pacientes de la “nueva era” tuvieron una mejor supervivencia (81 y 71% a 1 y 2 años respectivamente) que los históricos (68 y 47%; $p=0,016$) y una reducción mantenida de la RVP frente a un incremento en los históricos (-16 versus +147 dinas/s/cm-5; $p < 0,006$). Denton et al⁵⁵, en 2008, comprobaron mejoría en la CF, a las 12 semanas, en un grupo de 50 pacientes con EAS-HTA tratados con BST; mejoría que permaneció estable a las 16 semanas. En el estudio EARLY⁵⁶ se analizó la supervivencia de 93 pacientes tratados con BST comparada con la de 92 tratados con placebo, todos en CF II. En 17% y 19%, respectivamente, se trataba de EAS-HAP. En los pacientes tratados se observó una mejoría hemodinámica significativa (reducción de RVP) y un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico. Sitaxentán (SXT) es otro

fármaco del mismo grupo pero 6.500 veces más afín para el receptor ET-A que para el ET-B. En el estudio STRIDE-2x57 no se observaron diferencias entre BST y SXT en cuanto a la prueba de la marcha de seis minutos (PM6M), pero se observaron ventajas en el tiempo hasta empeoramiento, aparición de disfunción hepática o necesidad de interrupción de tratamiento con el empleo de SXT, especialmente en el subgrupo de pacientes con EAS-HAP, en los que la supervivencia, al cabo de un año, también fue más favorable. Ambrisentan (ABS) es el tercer antagonista, no específico, de receptores de ET-1 comercializado. Coghlan et al⁵⁸ comprobaron, al cabo de 12 semanas, mejoría dependiente de dosis, en pacientes tratados con ABS, para la CF, aunque la intensidad de la respuesta fue inferior en el subgrupo de pacientes con EAS-HAP. A más largo plazo, con el mismo tratamiento, Galié et al⁵⁹ (Estudio ARIES-E, extensión de ARIES I-II), observaron un incremento progresivo en la PM6M y una estabilización de la CF en pacientes con EAS-HTP al cabo de un año de tratamiento. El efecto de sildenafil (SDF), inhibidor de 5-fosfodiesterasa, en pacientes con EAS-HAP, fue valorado por Badesch et al⁶⁰, en un análisis post hoc de 84 pacientes (procedentes del estudio SUPER-1): 45% con ES, 23% con LES y 32% con otras EAS. Tras 2 meses de tratamiento se comprobó una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y la CF. La posibilidad de emplear glucocorticoides y/o inmunosupresores en determinados pacientes con EAS-HAP, especialmente LES y EMTC, es un tema muy debatido y los resultados

comunicados en diferentes trabajos son muy contradictorios. Jais et al⁶¹, realizaron un estudio retrospectivo sobre 23 pacientes consecutivos con HAP asociada a LES o a EMTC tratados en primera línea con inmunosupresores, bien de forma aislada, bien en combinación con vasodilatadores. El 50% del primer grupo (8 de 16) respondió favorablemente. No obstante, los respondedores eran pacientes inicialmente menos graves (con CF I-II, con IC >3 li-tros/min/m² y RVP más bajos). Seis de los 8 que no respondieron a inmunosupresores, lo hicieron al añadir vasodilatadores. Concluyen que sólo en los pacientes menos graves puede intentarse el tratamiento inmunosupresor aislado pero aconsejan prudencia en esta decisión. Personalmente tenemos muchas dudas en cuanto al tratamiento inmunosupresor exclusivo; la anatomía patológica de nuestros pacientes con EAS-HAP es, como ya señalamos con anterioridad, idéntica a la que se describe en pacientes con HAPI: predomina la proliferación y no la inflamación³⁰. Claro que, en nuestros casos, se trataba de pacientes con HAP grave. No tenemos constancia acerca de trabajos que describan la anatomía patológica vascular-pulmonar de estos pacientes cuando se encuentran en clase I-II, clase en la que el inicio de tratamiento vasodilatador es aún motivo de controversia. Por otra parte, los efectos de los fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores (capacidad de inhibición de la síntesis de prostanoides por AINEs y glucocorticoides, de inhibición de NO-sintetasa inducible por estos últimos y por ciclofosfamida, y de activación de pre-proen-

dotelina por glucocorticoides) favorecen el desequilibrio hacia el predominio de la vasoconstricción-proliferación que subyace en los pacientes con HAP. Nuestra actitud, por el momento, es la de tratar a los pacientes con EAS-HAP, cuando se considere que exista indicación, con tratamiento vasodilatador. Asociar o no tratamiento inmunosupresor dependerá de la existencia o inexistencia de actividad de la enfermedad de base.

Hasta hace relativamente poco tiempo, todos estos fármacos estaban autorizados para su empleo solamente en pacientes con HAP en CF avanzada (III-IV). Como ya comentamos anteriormente, con el estudio EARLY⁵⁶ se comprobó que el tratamiento en estadios más precoces (CF II fundamentalmente), con BST, ofrece indudables beneficios. Efectos semejantes se observaron con otros antagonistas de receptores de ET-1 en las fases de extensión de los citados estudios STRIDE (STX) y ARIES (ABS) en los que un porcentaje importante de pacientes (superior al 25 %) correspondía a EAS-HAP. Ello justificó que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizase en febrero y junio de 2008, respectivamente, la utilización de ABS y BST en CF II.

Los pacientes con EAS-HAP que no responden al tratamiento médico pueden ser candidatos a trasplante combinado (pulmón-corazón) o pulmonar. La supervivencia postrasplante parece ser idéntica a la de los pacientes sin EAS asociada.

CONCLUSIÓN

La HAP es una grave complicación en los pacientes con EAS. Su frecuencia es, en ellos, mucho mayor

que en la población general. El pronóstico de la EAS-HAP, considerado hasta hace muy pocos años mucho más grave que en el resto de las modalidades de HP, está cambiando debido a dos razones. En primer lugar por la posibilidad de realizar valoraciones periódicas, que permiten diagnosticarlos en estadios asintomáticos de la enfermedad, por pertenecer a grupos de riesgo conocido. En segundo lugar por la eficacia demostrada de los distintos agentes vasodilatadores empleados en la HAPI, también en estos enfermos, con la ventaja de poder utilizarlos en fases precoces de la enfermedad. Actualmente, podemos considerar que la HAP es "la bestia negra de las enfermedades difusas del tejido conectivo... pero no tanto"⁶².



BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langlet D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-12.
2. Badesch DB, Champion HC, Gómez Sánchez MA, Hoeper HM, James E, Loyd JE et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S55-66.
3. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ. "Miscelanea de Enfermedades" frente a "Hipertensión Pulmonar de Mecanismo Desconocido o Multifactorial" (Grupo V de la Clasificación de Dana Point). En Sueiro A, Gaudó J. Tratado de hipertensión arterial pulmonar. Barcelona. Ars Medica. 2009. pag. 267-292.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Result from a National Registry. *AJ Resp Crit Care Med* 2006; 173:1023-30.
5. McGoan M, Gutterman D, Steen V, Barst

- R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension (ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines). *Chest* 2004; 126:78S-92S.
6. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-9.
 7. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
 8. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8:1445-9.
 9. Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43:461-6.
 10. Sánchez-Román J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Pittrow D. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008;47 (Suppl 5):v33-5.
 11. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3698-700
 12. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multi-center study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800.
 13. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Screening in asymptomatic patients. *Rheumatology*. En prensa.
 14. Preston IR, Hill NS. Evaluation and management of pulmonary hipertensión in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 2003;15:761-5.
 15. Agarwal SK, Gourh P, Shete S, Paz G, Divecha D, Reveille JD et al. Association of Inter-leukin 23 Receptor Polymorphisms with Anti-Topoisomerase-I Positivity and Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:2715-23.
 16. Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, Perez LL, Fernandez RR, Sanchez-Cano D, Mora JP, Ortego-Centeno N. Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2008;35:1812-6.
 17. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1021-7
 18. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol*. 1990; 17: 1292-8.
 19. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. Five-year follow-up study of the prevalence and progression of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am Heart J*. 1995;129: 510-5.
 20. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol*. 2002;29:282-7.
 21. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004;13:506-9.
 22. Barst RJ, McGoan M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewsk H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S40-7.
 23. Kasparian A, Floros A, Gialafos E, Kanakis M, Tassiopoulos S, Kafasi N, Vaiopoulos G. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007; 16: 505-8.
 24. Gussin HA, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M: Anti-topoisomerase I (anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 376-83.
 25. Yoshida S, Katayama M. Pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 1164-7.
 26. Launay D, Souza R, Guillevin L, Hachulla E, Pouchot J, Simonneau G et al. Pulmonary arterial hypertension in ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23:223-8.
 27. Ashish Mahindra A, Beegle SH, Arvind Perathur A. Severe pulmonary hypertension in a patient with Wegener granulomatosis. *Chest* 2007; 132 (Supl): 689s.
 28. García-Olivé I, Prats Bardají MS, Calvo Pascual S, Sánchez Berenguer D, Valverde Forcada E, Ruiz-Manzano J. Hipertensión pulmonar grave y enfermedad de Takayasu. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:170-2.
 29. Kakkar N, Vasishtha RK, Banerjee AK, Singh S, Kumar L. Pulmonary capillary haemangiomatosis as a cause of pulmonary hypertension in Takayasu's aortarteritis. *Respiration* 1997; 64:381-3.
 30. Garrido Rasco R, González León R, Ocaña Medina C, García Hernández FJ, R. Colorado, J. Sánchez Román. Características histológicas de las lesiones vasculares en la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clin Esp* 2006; 206 (Supl): 166-167.
 31. Fernández J, Zulueta T, Reyes JR, Castillo MJ, Sánchez-Román J. Pulmonary capillary hemangiomatosis as cause of pulmonary hypertension in a young woman with clinical and biological criteria of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998;26:231-3.
 32. Tew MB, Arnett FC, Reveille JD, Tan FK. Mutations of bone morphogenetic protein receptor type II are not found in patients with pulmonary hypertension and underlying connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2829-30.
 33. Morse J, Barst R, Horn E, Cuervo N, Deng Z, Knowles J. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol* 2002; 29:2379-81.

34. Laney AS, De Marco T, Peters JS, Malloy M, Teehanke C, Moore PS, Chang Y. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 2005;127:762-7.
35. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998;101:927-34
36. Mukerjee D, Yap LB, Ong V, Denton CP, Howells K, Black CM, Coghlan JG. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1627-31.
37. Yoshio T, Masuyama JI, Sumiya M, Minota S, Kano S. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:2058-2063.
38. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, Badesch DB, Voelkel NF. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005; 26: 1110-18.
39. Miyata M, Suzuki K, Sakuma F, Watanabe H, Kaise S, Nishimaki T, et al. Anticardiolipin antibodies are associated with pulmonary hypertension in patients with mixed connective tissue disease or systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 100: 351-4.
40. Korniszewski L, Kurzyrna M, Stolarski B, Torbicki A, Smerdel A, Ploski R. Fatal primary pulmonary hypertension in a 30-year-old female with APECED syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 709-11.
41. Eisenbarth GS, Gorrilieb PA. Medical progress: autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
42. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, González León R, Garrido Rasco R, Sánchez Román J. Autoimmune polyglandular syndrome and pulmonary arterial hypertension. *Europ Respir J* 2006; 27:657-8.
43. LeRoy EC: Pulmonary hypertension: the bête noire of the diffuse connective tissue diseases. *Am J Med* 1991; 90:539-40.
44. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (Supl. 1):78S-92S.
45. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123:344-50.
46. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
47. Carrington M, Murphy NF, Strange G, Peacock A, McMurray JJV, Stewart S. Prognostic impact of pulmonary arterial hypertension: A population-based analysis. *Int J Cardiol* 2008; 124:183-7.
48. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Clin Esp* 2008; 3:142-56.
49. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005; 258: 199-215
50. Sánchez Román J, García Hernández, Ocaña Medina C, Castillo Palma MJ. Tratamiento médico e impacto en la supervivencia en la hipertensión pulmonar. *Avances en Hipertensión Pulmonar* 2007; 10:1-8.
51. Klings ES, Hill NS, leong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. Short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999; 42:2638-45.
52. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
53. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126:420-7
54. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92:926-32.
55. Denton CP, Pope JE, Peter H-H, Gabrielli A, Boonstra A, Hoogen FHJ et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222-8.
56. Galié N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Kusic-Pajic A, Simonneau G et al. Bosentan improves Hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH): results of EARLY study. *Eur Heart J* 2007; 28 (Supl):140.
57. Benza R, Frost A, Girgis R, Langleben D, Lawrence EC, Naeije R et al. Chronic treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) with sitaxsentan and bosentan. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: A729.
58. Coghlan JG, Handler C. Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2006;15:138-42.
59. Galié N, Richards D, Hutchinson T, Dufton C (y ARIES Study Group). Ambrisentan therapy for patients with PAH associated with connective tissue disease (PAH-CTD): one year follow-up. Comunicación al 18 Congreso Europeo Anual ERS. Berlín 2008.
60. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galié N et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34:2417-22.
61. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-31.
62. Varga J. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: bête noire no more?. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 17:666-70.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



Enrique de Ramón Garrido.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

EFICACIA DE LOS ANTIPALÚDICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES).

¿SON SUFICIENTES LOS ESTUDIOS

OBSERVACIONALES?

LUMINA study group. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9. *Lupus* 2009;18:822-30

El estudio LUMINA (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) viene evaluando, prospectivamente, el curso clínico de una cohorte multiétnica de casos incidentes (evolución de la enfermedad \leq a 5 años para la inclusión) de pacientes adultos, diagnosticados de LES, desde finales de los años noventa en USA (*Arthritis Rheum* 1998;41:1161-72). En el año 2009 han publicado 4 trabajos en los que se evalúa el daño acumulado de los pacientes, medido con el índice SLICC/ACR-DI (SDI), sus consecuencias y factores pronósticos. Uno de ellos concluye que entre los 256 pacientes (40,3% de la cohorte) con nefritis lúpica (NL), la hidrocicloroquina (HCQ) mos-

tró un efecto protector sobre el daño renal en los 203 pacientes que no lo habían desarrollado al ser incluidos en la cohorte (*Arthritis Rheum* 2009;61:830-9). Sesenta y tres (31,0%) pacientes presentaron algún tipo de daño renal (proteinuria \geq 3,5 g/24 horas, reducción \geq del 50% del aclaramiento de creatinina o insuficiencia renal crónica terminal) en un tiempo medio de seguimiento de $5,2 \pm 3,5$ años. En otra de las publicaciones (*Lupus* 2009;18:822-30), describen efectos beneficiosos en el daño neuropsiquiátrico acumulado en pacientes que presentaban fotosensibilidad, anemia, fenómeno de Raynaud, dosis medias de tratamiento con prednisona y empleo de HCQ. Por último, el principal factor determinante de mortalidad fue el daño renal acumulado (*Rheumatology* 2009;48:542-5), aunque solo si no se considera la influencia de la pobreza como factor pronóstico (no se incluye el uso de HCQ en este análisis). Por otra parte, los mismos autores tampoco encuentran relación en-

tre el tratamiento con HCQ y el desarrollo de daño cardiovascular arteriosclerótico, medido en este caso como odds ratio (*Rheumatology* 2009;48:817-22).

COMENTARIOS

El estudio LUMINA ya había analizado los factores pronósticos de supervivencia (*Ann Rheum Dis* 2007;66:1168-72) y daño acumulado (*Arthritis Rheum* 2005;52:1473-80) con anterioridad, observando que la HCQ se relaciona con una menor mortalidad y daño. Pero, la asociación entre dos variables no establece una relación de causalidad. La objeción más importante que puede hacerse a un estudio observacional tiene que ver con la heterogeneidad de los grupos de intervención. Los pacientes con un LES más grave van a quedar excluidos del uso de la HCQ y recibirán otros fármacos "más potentes". Los pacientes con enfermedad más leve, con mejor pronóstico vital, serán los que en la práctica clínica recibirán este medicamento (sesgo o confusión

por indicación). Existen diferentes soluciones para controlar el efecto de la confusión. Los autores utilizan la puntuación de propensión (“propensity score”) para resumir y controlar la influencia de las diferentes variables que determinan la decisión de tratar al paciente con HCQ (y re-elaboran el análisis, para evitar el denominado sesgo de tiempo inmortal, de forma que cuantifican los periodos reales de exposición al fármaco de los pacientes). No obstante, ni esta solución ni el análisis multivariante (que puede dar resultados muy parecidos), resuelve el problema de los factores confundentes no conocidos. Solo la aleatorización, aspecto fundamental de los estudios experimentales, puede hacerlo. Mantener la idea de que la HCQ es responsable de los múltiples beneficios que se invocan, sin reflexionar sobre la experiencia que la aspirina, el ácido micofenólico o el rituximab, entre otros, nos ha enseñado, y aconsejar el empleo de esta medicación a “todos” los pacientes, hará imposible en la práctica la realización de un ensayo clínico formal.

BELIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168-78.

El estudio BLISS-52 es un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, que ha evaluado la eficacia, seguridad y actividad biológica de infusiones cada cuatro semanas, durante 52 semanas, de distintas dosis (1, 4 y

10 mg/Kg) de Belimumab (LymphoStat-B), un anticuerpo monoclonal completamente humanizado con actividad frente al BlyS (activa los linfocitos B, a través de tres receptores de membrana, e inhibe su apoptosis y los dirige hacia su diferenciación en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas) que disminuye el número de linfocitos B y la producción de anticuerpos anti-DNA. En este estudio se incluyeron 449 pacientes con LES y una actividad, medida con SELENA-SLEDAI \leq a 4 puntos, excluyendo aquellos con nefritis lúpica o afectación neurológica. Se requería que los pacientes estuvieran estables con el tratamiento recibido, incluidos los glucocorticoides e inmunosupresores, aunque se excluyeron los pacientes que hubieran sido tratados con dosis muy altas de glucocorticoides y ciclofosfamida en los 6 meses anteriores. Como resultados principales de eficacia se evaluaron el cambio en la puntuación SELENA-SLEDAI a la semana 24 de tratamiento y el tiempo de presentación del primer brote de LES a la semana 52. No hubo diferencias por lo que se refiere a la puntuación SELENA-SLEDAI, pero la mediana de tiempo hasta el primer brote, leve-moderado o grave, durante las semanas 24 a 52, fue mayor en el grupo que recibió belimumab (154 frente a 108 días; $p=0.036$). En el subgrupo de pacientes que presentaban actividad serológica (ANA \geq 1/80 y/o anti-DNA \geq 30 UI/ml), sí que se observaron diferencias entre el grupo de tratamiento y el del placebo en el por-

centaje de cambio de la puntuación SELENA-SLEDAI, puntuación de la evaluación del médico y el componente de función física del SF-36. El tratamiento con belimumab supuso una reducción de células CD20 y los títulos de anti-DNA, aunque no se observaron diferencias entre las distintas dosis. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

COMENTARIOS

En este ensayo clínico en fase II (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A), se trataron 449 pacientes, el mayor número incluido hasta el momento en un estudio experimental en el LES. De forma simultánea, se describe un instrumento de valoración de respuesta de la actividad del LES, systemic lupus erythematosus responder index (SRI), en los pacientes que presentaban actividad serológica, definida como: presentar reducción \geq 4 puntos del SELENA-SLEDAI, ausencia de un nuevo BILAG A o más de un nuevo BILAG B, y no presentar un incremento \geq 0,3 en la evaluación del médico, con respecto a la situación basal (*Arthritis Rheum* 2009;61:1143-51), y se lleva a cabo su utilidad potencial para el desarrollo de futuros ensayos clínicos (en éste se establece una validación de constructo al observarse una mayor tasa de respuesta, medida con el SRI, en los pacientes tratados con belimumab, frente a los del placebo).

GSK plantea solicitar de las autoridades sanitarias (FDA, EMEA y otras) la comercialización del fármaco (Benlysta) durante el pri-

mer semestre de 2010. La pregunta que nos hacemos es, ¿se trata de un “excelente” fármaco para el tratamiento del LES? Dicho de otra manera: ¿el resultado obtenido, reducción de la mediana de tiempo de brote leve-moderado o grave a las 52 semanas, tiene suficiente relevancia clínica? Los médicos que piensen en su aplicación y los pacientes que deseen recibirlo serán quienes respondan a la pregunta.

¿FUNCIONA LA TERAPIA ANTI-CD20 EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO?

Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al., Merrill JT, Wallace DJ, Latinis KM, et al, y Merrill JT, Buyon JP, Furie R, et al. 2009; (<http://acr.confex.com/acr/2009/web-program/start.html>)

En la reciente reunión científica de la ACR/ARHP09, celebrada en Philadelphia, se han presentado diferentes trabajos relativos al tratamiento con rituximab (RTX) en el LES, entre ellos, los estudios LUNAR y EXPLORER (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A). Ambos son ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo, aleatorizados y enmascarados, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con RTX, durante 52 semanas, en pacientes con LES moderado-grave (≥ 1 BILAG A o ≥ 2 BILAG B) a pesar de tratamiento estable glucocorticoide e inmunosupresor (EXPLORER) o NL tipo III/IV en tratamiento con glu-

cocorticoides y micofenolato de mofetilo (LUNAR). En el estudio EXPLORER, que incluyó 257 pacientes, no se observaron diferencias en las medidas resultado primarias (obtención y mantenimiento de respuesta clínica mayor o parcial), ni secundarias. Los autores llevan a cabo un análisis exploratorio para evaluar el impacto del RTX en la intensidad y frecuencia de los brotes de actividad tras la respuesta (BILAG C, D o E a la semana 52), que se obtuvo en 58/88 (66,0%) pacientes tratados con placebo y en 127/169 (75,1%) tratados con RTX. No hubo diferencia en el tiempo transcurrido hasta la presentación del primer brote moderado (2 BILAG B) o grave (≥ 1 BILAG A o >3 BILAG B), pero sí se observó una tendencia al retraso en el tiempo del primer brote A en el grupo de RTX (HR=0,06; p=0,052). Las tasas anualizadas de brote grave y moderado fueron similares en los dos grupos, pero la tasa media anualizada de brote A fue menor en el grupo de RTX (0,86 vs 1,41; p=0,038). La dosis de prednisona se aumentó solo en un 20,7% de los brotes A, pero sin diferencias entre los grupos, y un 54,3% de los brotes A no tratados mejoraron a B o mejor en un mes. Con respecto a la seguridad, a las 72 semanas de seguimiento, no hubo diferencia en la tasa de efectos adversos e infecciones entre ambos grupos, aunque las infecciones graves fueron algo más frecuentes en el grupo placebo. La tasa de reacciones infusionales inmediatas fue similar en las primeras infusiones, pero mayor en el grupo de RTX en las pos-

teriores, sin relación con la producción de anticuerpos anti-RTX.

El estudio LUNAR incluyó 144 pacientes, de varias razas, no observándose diferencias significativas en las tasas de remisión completa o parcial entre ambos grupos (57% frente a 46%) a las 52 semanas, aunque negros e hispanos mostraron tendencia a beneficiarse del RTX. Tampoco hubo diferencias en la tasa de efectos adversos.

COMENTARIOS

¿Por qué no se obtienen en los estudios experimentales los buenos resultados que se consiguen con la terapia anti-CD20 en los estudios observacionales de pacientes con LES? (Arthritis Rheum 2009;61:482-7). Las características sociodemográficas (edad, sexo, etnia, área geográfica, factores socioeconómicos) y clínicas (función renal, proteinuria, patología, comorbilidades) de los pacientes, los protocolos de tratamiento (incluidos tratamientos coadyuvantes inmunosupresores y de otro tipo y tratamientos recibidos con anterioridad), tipos de resultados evaluados y tiempo de seguimiento (inducción-mantenimiento, respuesta completa, parcial, remisión histológica, brote, duplicación de creatinina, insuficiencia renal crónica terminal, efectos adversos) y sesgos de selección (homogeneidad de los grupos de intervención, pérdidas de seguimiento) y clasificación, deben ser responsables de las diferencias. Pero, ¿se necesita un estudio experimental para demostrar la eficacia y seguridad de la terapia anti-CD20?

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales. Servicio de Reumatología.

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga

RIESGO DE INFECCIONES GRAVES AL INICIO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Nov 11

A pesar del gran avance que ha supuesto la terapia biológica en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), la seguridad de estos fármacos es objeto de vigilancia permanente. Se han descrito infecciones oportunistas y tuberculosis entre pacientes tratados con antagonistas del TNF α , y queda por dilucidar el verdadero riesgo de infecciones graves, en concreto neumonías. En general, los pacientes en tratamiento con anti TNF tienen el doble de riesgo para infecciones cuando se comparan con placebo o metotrexate (MTX). Existen pocos estudios clínicos con datos de seguridad comparando directamente grupos de pacientes con anti TNF α y otros con FAMEs. En este estudio, se compara la incidencia de infecciones en diferentes grupos de pacientes con AR que inician tratamiento para control de su enfermedad. Se trata de una cohorte de 21.981 pacientes con AR de una clínica en Tennessee (TennCare Cohorte), con un periodo de seguimiento de 10 años (1.995-2.005) y que iniciaban cualquier régimen de tratamiento, esto es: anti TNF, leflunomi-

da, MTX, sulfasalacina, hidroxicroquina y glucocorticoide durante al menos 180 días. Se hizo estratificación de grupos según dosis media de prednisona (baja: <7.5; media 7,5-30; alta: >30mg/d). El inicio de tratamiento fue comparado usando modelo de regresión de Cox y como referencia se tomó en cuenta el MTX. Se detectaron 28.906 nuevos esquemas de tratamiento, siendo el más frecuente el grupo de glucocorticoides (57%). Al comparar con MTX, los anti TNF no tenían un riesgo significativo de ingreso hospitalario por neumonía (95% IC;HR ajustado 1.61, 0.85-3.03) o cualquier infección (95% IC, HR ajustado 1.31; 0.78-2.19). El iniciar tratamiento con el resto de FAMEs no implicaba mayor riesgo de infecciones respecto a MTX. Tanto el inicio como el mantenimiento de corticoterapia se asocia a un incremento de infecciones graves y este efecto es dosis-dependiente. En conclusión, el riesgo de infecciones graves no es mayor cuando se decide iniciar tratamiento con anti TNF, teniendo como fármaco comparador el MTX.

COMENTARIOS

Este trabajo demuestra una vez más que los cambios metodológicos en cualquier estudio explican en gran medida los resultados obtenidos. En concreto, el riesgo de infecciones en

los pacientes con AR depende de otras variables que hay que medir en el modelo de análisis estadístico para evitar sesgos y confusión a la hora de interpretar los resultados. Desde luego, el efecto inmunosupresor o inmunomodulador del tratamiento juega un papel muy importante en el riesgo de infecciones, pero no es el único. No hay que olvidar que una alta actividad de la enfermedad, comorbilidad, incapacidad, van a ser condicionantes de estrategias de tratamiento más o menos agresivas. Cada día se van publicando más datos de seguridad de los anti TNF, y tras 10 años de su utilización no se puede afirmar que conlleven un mayor riesgo de infecciones, en especial, neumonías, sobretodo cuando se compara con fármacos ampliamente utilizados en otras enfermedades inflamatorias de origen autoinmune como son los glucocorticoides.

RIESGO DE CÁNCER EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON TERAPIAS ANTI- TNF_ ¿CAMBIA EL RIESGO CON EL TIEMPO DESDE QUE SE INICIA EL TRATAMIENTO?

Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3180-9.

Las consecuencias del bloqueo del TNF α en la incidencia a corto y largo plazo de la carcinogénesis y progresión tumoral es un tema objeto de estudio por la importancia que conlleva en el pronóstico de la AR. Existen limitaciones y discrepancias entre los diferentes estudios y los resultados sobre la incidencia de tumores en pacientes que inician terapia anti TNF α , con hallazgos diferentes según la naturaleza de las series estudiadas y el tiempo de seguimiento. Con respecto a estos factores, los ensayos clínicos actuales no se consideran una fuente de datos fiable, dado que el diseño a corto plazo no permite valorar la incidencia de esta comorbilidad. En cambio, los estudios observacionales de base poblacional poseen gran valor para establecer medidas de riesgo y asociación. Este trabajo realizado en Suecia, uno de los países con las mayores series y bases de datos de tumores y AR, se analizan el riesgo de cáncer en una cohorte de pacientes con AR tratados con anti TNF α , el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el diagnóstico de cáncer, la duración de la terapia biológica y el fármaco específico recibido. Se incluyen pacientes de diferentes registros nacionales y cohortes de AR, 6.366 de pacientes que iniciaron primer tratamiento con anti TNF α desde 1.999 a 2.006, 61.160 pacientes con AR naïve para anti TNF α , 5.989 pacientes que iniciaban tratamiento con metotrexate, 1.838 que iniciaban terapia combinada con FAMEs, y población general sueca. El riesgo relativo se calculó mediante análisis de regresión de Cox. La media de seguimiento fue de 3.8 años y se detectaron 240 tumores en el grupo de AR con anti TNF.

Los resultados mostraron un RR de 1.00 (95%IC; 0.86-1.15) al comparar pacientes que iniciaron anti TNF α frente a las otras cohortes de pacientes que nunca habían recibido terapia biológica. Ese riesgo no se incrementó con el tiempo desde se inició el tratamiento ni la duración con tratamiento activo. Ninguno de los tres fármacos anti TNF α estudiados (infliximab, adalimumab, etanercept) mostraron diferente riesgo global para la incidencia de cáncer, aunque sí se observó un menor riesgo para etanercept tras el primer año de tratamiento que desapareció con el tiempo. En conclusión, según este estudio, no existe un mayor riesgo de cáncer en pacientes que inician terapia anti TNF α y tampoco una mayor incidencia en función de la variable tiempo de exposición al fármaco y seguimiento desde su inicio.

COMENTARIOS

La fuerza de este estudio incluye el diseño de base poblacional de diferentes cohortes de pacientes con AR en función del tratamiento recibido y la inclusión de casos de forma independiente a otras variables (seguro médico, ingreso hospitalario, sesgos de referencia, etc). El seguimiento longitudinal para este tipo de objetivos es importante porque se mide el riesgo verdadero en función de la duración del tratamiento activo, más que el tiempo desde su inicio por primera vez. Quedan cuestiones por aclarar que, en un futuro, trabajos como este, podrán aclararnos respecto a la magnitud del riesgo de desarrollar cáncer en los pacientes tratados con anti TNF. En cualquier caso, hay que destacar que los pacientes que inician terapia biológica

ya poseen un riesgo basal pretratamiento para el desarrollo de neoplasias, sobre todo en aquellos con actividad inflamatoria alta y mayor duración de la enfermedad. Los datos publicados hasta el momento requieren prudencia a la hora de su interpretación y en cualquier caso hay que seleccionar muy bien a los pacientes antes de recibir anti TNF para la detección de cáncer subclínico en fases iniciales.

LA ARTRITIS REUMATOIDE ES IGUAL A LA DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?. UN ESTUDIO PROSPECTIVO

Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Arthritis Rheum. 2009 Nov 15;61(11):1571-9.

La artritis reumatoide (AR) conlleva un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (ECV), que es una de las primeras causas de morbilidad en estos pacientes. La magnitud de este riesgo no se conoce con exactitud debido en parte a que la mayoría de los estudios se han diseñado con otros objetivos y no con éste en concreto. A los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se añaden los factores propios de la enfermedad crónica. La actividad inflamatoria mantenida parece ser la principal causa de daño vascular y eventos clínicos posteriores. Una de las dificultades sobreañadidas es conocer en cuanto contribuyen los factores de riesgo (tradicionales y parámetros inflamatorios) en la AR. En este estudio prospectivo se presentan los datos de ECV en una cohorte

de inicio de pacientes alemanes con AR, procedentes del Estudio CARRÉ (n=353), y se comparan con una cohorte mixta de pacientes con DM tipo 2 (n=155) y otra general (n=1.432), que participaron en el Estudio Hoorn. Ambos estudios estaban diseñados para la investigación de ECV en diferentes poblaciones de pacientes con AR y DM tipo 2. Los parámetros a evaluar fueron: TA, índice de masa corporal, glucosa, perfil lipídico en ayunas, uso de antihipertensivos, estatinas, hipoglicemiantes y hemoglobina glicosilada. A todos los participantes se les calculó la puntuación mediante cuestionario Framingham que incluye un algoritmo con factores de riesgo cardiovasculares basales (sexo, edad, LDL, HDL, colesterol total, TA, DM y tabaquismo). Además a los pacientes con AR se les incluyó como medida de actividad DAS 28, VSG, PCR, FR IgM, HAQ y presencia o no

de erosiones en la radiografías de manos y pies. A todos los participantes en el estudio se les hizo seguimiento para la incidencia de cualquier evento mortal o no por EVC. Para el análisis estadístico se calcularon modelos de riesgo proporcional de Cox para valorar la incidencia de EVC en los tres grupos del estudio.

Los resultados mostraron una incidencia de ECV, a los 3 años, en AR del 9.0% y del 4.3% en la población general, una tasa de incidencia de 3.3/100 pacientes-año (95% IC; 2.08-4.25) y 1.51/100 personas-año (95% IC; 1.18-1.84), respectivamente. Al comparar con población general, el riesgo relativo ajustado por edad y sexo mostraba una tasa de incidencia para AR de 1.95 (95%IC; 1.24-3.05, p=0.004). Finalmente se comparó el riesgo relativo entre población no diabética y pacientes con AR y DM tipo 2, sin apenas diferencias entre los 2 grupos (HR 2.16;

95% 1.28-3.63 vs. HR 2.04; 95% IC 1.12-3.67, p=0.019). En conclusión, este estudio confirma que el riesgo de ECV en AR es mayor que la población general y comparable, en cuanto a su magnitud, al de pacientes con DM tipo 2.

COMENTARIOS

La incidencia de ECV en AR, tanto en cohortes de inicio como de larga evolución, actualmente es un campo de interés creciente para conocer el impacto real en la morbi-mortalidad de estos pacientes y poner en marcha protocolos de prevención y tratamiento efectivos. Por otro lado, es difícil discriminar entre los factores de riesgo tradicionales y otros factores independientes, como son la actividad inflamatoria, duración de la enfermedad, uso de AINES, corticoterapia prolongada, etc, en la carga total de la ECV en enfermedades inflamatorias crónicas.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO



María Teresa Camps García.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

CURSO CLÍNICO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF)

Pengo V, Ruffatti A, Legnani C et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis (On Line: doi 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x)

El objetivo de este artículo es analizar el curso clínico de pacientes con SAF de alto riesgo, por presentar positivos los tres tipos de aPL [anticoagulante Lúpico(AL), anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anti B2 glicoproteína (B2GPI)]. Es un estudio de cohorte de pacientes

en el que se realiza un análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente. Son diagnosticados de SAF en centros de Trombosis de Italia. Los datos de laboratorio se confirman en un hospital de referencia. El periodo de estudio incluye desde marzo 1989 hasta marzo

2009. En el estudio se analizan las características clínicas al diagnóstico de SAF, las recurrencias tromboticas durante el seguimiento, el tratamiento en el momento de la recurrencia, así como las causas de muerte. Incluyen a 160 pacientes, la mayoría mujeres (70,6%) con una edad media de 41 ± 15 años. En el momento del diagnóstico, 47,5% presentaron trombosis venosas (TV), 43,1% trombosis arteriales (TA), 9,7% morbilidad en el embarazo y 2,5% síndrome catastrófico (SC). Durante el periodo de seguimiento, 81,9% completaron 1 año de seguimiento, 47,5% completaron 5 años y 14,4% completaron 10 años. 25 recurrieron con TV y 30 con TA. La incidencia acumulativa de eventos tromboembólicos después del año fue de 12,2% (IC 95%: 9,6-14,8), 26,1% (IC 95%: 22,3-29,9) después de 5 años y 44,2% (IC 95%: 38,6-49,8) después de 10 años. La incidencia de eventos durante el seguimiento fue independiente de la manifestación clínica al diagnóstico. De los 160 pacientes, 123 recibieron tratamiento anticoagulante (ACO) durante el seguimiento, mientras que 37 no (13 no tomaban tratamiento y 24 solo tomaban aspirina). La recurrencia ocurrió en 36 de los 123 con ACO (29%) con un INR en el momento del evento de 2,3, y en 19 de los 37 no anticoagulados (51%). La incidencia acumulativa de eventos fue significativamente más alta en pacientes que no tomaban ACO ($p=0,002$). Los pacientes con predominio de aCL IgM fueron los que menos recurrieron.

Las complicaciones hemorrágicas secundarias al tratamiento ACO fue baja (0,8%/año). Durante el se-

guimiento 10 pacientes murieron, la mayoría de eventos cardiovasculares tromboticos.

Los autores concluyen que los pacientes con SAF con triple positividad para los aPL tienen alto riesgo de desarrollar recurrencias tromboembolicas en su seguimiento, a pesar de estar bien anticoagulados, aunque está claro que el tratamiento reduce significativamente el riesgo tromboembólico.

COMENTARIO

Destacar que este estudio es el primero que incluye una cohorte de pacientes de inicio y de seguimiento, de pacientes con SAF de alto riesgo (tres tipos de aPL positivos) y que sus resultados nos vuelven a poner de manifiesto los mismos problemas que tenemos en nuestra práctica clínica habitual con estos pacientes. La recurrencia trombotica sigue siendo la protagonista, influyendo no solo en la morbilidad, sino también en la causa de muerte de estos pacientes. Según este estudio, los pacientes con aCL IgM son los que corren menor riesgo de recurrencias. Por otro lado el tratamiento, aunque la anticoagulación reduce las recurrencias, siempre está ese pequeño grupo de pacientes que a pesar de estar bien anticoagulados recurren y responden mal a otras alternativas, como es el asociar a la anticoagulación tratamiento con aspirina o heparina de bajo peso molecular. A pesar del tratamiento con ACO, los pacientes siguen muriendo de trombosis no de hemorragias. Por ello, sería bueno, sumar esfuerzos para determinar mejor otros factores pronósticos de alto riesgo (además de los 3 aPL +) que puedan influir en la mala evolución y protocolizar nuevas es-

trategias terapéuticas para esa minoría de pacientes no respondedores a los tratamientos habituales.

RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y ACV ISQUÉMICO EN MUJERES JOVENES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS. ESTUDIO RATIO: ESTUDIO CASO- CONTROL

Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):971-3.

Es bien conocido que la trombosis arterial es una complicación mayor del síndrome antifosfolípido (SAF) y aunque la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en individuos que tienen un evento trombotico es requisito para el diagnóstico de SAF, el riesgo de trombosis arterial asociado a los aPL en la población general es desconocido.

El estudio RATIO es un estudio multicéntrico de casos y controles, que mide el riesgo de trombosis arterial en relación con la toma de anticonceptivos orales (ACO); se incluyen mujeres por debajo de 50 años que fueron admitidas en 16 centros, por presentar un primer ACV isquémico o infarto de miocardio (IAM), entre los años 1990 a 1995. Un grupo de 59 mujeres que presentaron ACV entre 1996 y 2001 de otro centro se sumaron al estudio. También recogieron información sobre varios factores de riesgo vasculares [tales como la toma de anticonceptivos orales [(ACO), tabaco e HTA]. Durante una segunda fase comprendidas entre 1998-2002 tomaron muestras de sangre para determinar aPL [Anticoagulante Lupico

(AL), anticuerpos anticardiolipina IgG (aCL), anti B2G y anti protrombina IgG) y factores de riesgo protrombóticos genéticos (FV variante G 1691A, gen de la protrombina 20210A y Factor XII fenotipo 204).

En total se incluyen a 175 pacientes con ACV isquémico, 203 pacientes con IAM, y 628 controles sanos. Las pacientes se controlaron por edad, área de residencia y por el año de inclusión. El AL fue encontrado en 30 pacientes (17%) con ACV, en 6 (3%) con IAM y en 4 (0,7%) del grupo control. La Odds Ratio (OR) para el IAM fue de 5,3% (IC 95%: 1.4-20.8), aumentando al 21.6 (1.9-242) en mujeres que tomaban ACO y a 33.7 (6-189) en aquellas que fumaban. La

OR para el ACV fue de 43.1 (12.2-152), con aumento a 201 (22.1-1828) en mujeres con ACO y a 87 (14.5-523) en aquellas que fumaban. Las mujeres que tenían anti B2GPI el riesgo de ACV isquémico fue de 2.3 (1.4-3.7), pero el riesgo de IAM no aumentó (0.9-0,5). Los aCL y los anticuerpos antiprotrombina no aumentaron el riesgo de IAM ni de ACV isquémico.

Los autores concluyen de sus resultados que el AL es el único aPL que se comporta como factor de riesgo importante para la trombosis arterial en mujeres jóvenes y que este riesgo aumenta ostensiblemente en presencia de otros factores de riesgo como es la toma de ACO y del tabaco.

COMENTARIOS

Éste artículo me ha parecido de gran interés porque incide en varios aspectos importantes del SAF. De nuevo demuestra que el AL es el aPL que mas riesgo confiere para las trombosis arteriales dentro del síndrome y por otro lado destaca la gran importancia de los FRV, en la aparición de trombosis. Por lo tanto ante un paciente con SAF, eventos trombóticos (fundamentalmente arteriales) y AL positivo no debemos olvidar investigar sobre la toma de ACO (los combinados son lo que confieren mayor riesgo, no así los solo compuestos por progestágenos) y sobre el hábito tabáquico del paciente.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortega Centeno. Raquel Ríos Fernández.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

BOSENTAN EN EL TRATAMIENTO DEL RAYNAUD ASOCIADO A ESCLERODERMIA. UN ENSAYO CLÍNICO CON UN RESULTADO INESPERADO

Van Anh Nguyen, Klaus Eisendle¹, Ingrid Gruber et al. 2. Rheumatology Advance Access published December 29, 2009.

En este artículo, los autores, que trabajan en un hospital de Innsbruck (Austria), nos presentan los resultados de un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se estudió la respuesta del fenómeno de Raynaud, al tratamiento

con bosentan en un pequeño grupo de pacientes con ES, sin úlceras o gangrena activas.

Se incluyeron un total de 17 pacientes (8 recibieron placebo). El periodo de estudio fue de 18 semanas, coincidiendo con la época de invierno. Las dos primeras semanas sirvieron como control de la ulterior evolución. Bosentan se administró durante 4 semanas en dosis de 62,5mg cada 12 horas y durante otras 12 adicionales en dosis de 125mg cada 12 horas. En ambos grupos se permitió la administración de vasodilatadores de forma coadyuvante (antagonistas del calcio, IECAs o ARA II, que reci-

bieron el 100% de los pacientes). El punto de interés fundamental fue el cambio en la gravedad de los ataques de Raynaud al final de las 16 semanas de tratamiento, frente a la situación basal. Los puntos secundarios fueron la persistencia del efecto en las semanas 20 y 24 y el efecto en una serie de ítems relacionados con la incapacidad funcional.

Ambos grupos tenían unas características clínicas y demográficas similares al inicio del estudio. Solo un paciente lo abandonó (por edemas periféricos). La gravedad del Raynaud mejoró, en la semana 16, en ambos grupos (-36%; IC-

75,4% en el grupo placebo vs -31%; IC-66,4%) en el grupo bosentan). En el grupo de bosentan el dolor, medido mediante una escala analógica, aumentó en la semana 4 y se mantuvo más alto hasta el final del estudio. En el grupo placebo el dolor mejoró un 27%, en la semana 4, mientras que en el grupo bosentan empeoró 5,31 veces. En la semana 16 mejoró un 53% en el grupo placebo y empeoró 2,53 veces en el de bosentan. Al comienzo del estudio no había diferencia entre los dos grupos en cuanto al número de episodios de Raynaud. Durante el seguimiento disminuyeron en ambos grupos. En la semana 16 disminuyeron un 57% en el grupo placebo y un 30% en el de bosentan. En la sema-

na 20 hubo disminución de la duración de los ataques en ambos grupos (71% en el grupo placebo, y 44% en el grupo de bosentan).

Los parámetros funcionales analizados (Escleroderma HAQ disability index y el United Kingdom Functional score) mostraron mejoría, en general, en el grupo bosentan respecto al grupo placebo.

Durante el seguimiento, desarrollaron úlceras dos pacientes en el grupo bosentan y uno en el grupo placebo, que curaron en el mismo tiempo.

Los autores concluyen en la ineficacia de bosentan para el tratamiento del Raynaud sin úlceras, aunque sí parece que puede mejorar la situación funcional.

COMENTARIOS

El ensayo clínico tiene muchas limitaciones: escaso número de enfermos analizados, realización en dos años, carácter paralelo y no cruzado,... Por eso, los resultados, tenemos que tomarlos con precaución. Es llamativa la mejoría observada en el grupo placebo, lo que seguramente tiene que ver con el denominado, y valga la redundancia, efecto placebo de los medicamentos, cuya magnitud se cifra en el 33% de los casos en muchas enfermedades. Lo que este estudio deja bien claro, es la necesidad de realizar ensayos clínicos de mayor tamaño y mejor diseño, que aclaren los potenciales beneficios de bosentan en el tratamiento del fenómeno de Raynaud en los pacientes con esclerodermia.

VASCULITIS SISTÉMICAS



José-Luis Callejas Rubio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

RITUXIMAB EN VASCULITIS POR CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA AL VHC...¡NO TODO EL MONTE ES OREGANO!

Rituximab may form a complex with IgM kappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis. Séne D, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Musset L, Ca-coub P. Arthritis Rheum 2009;12:3848-55

Rituximab (RTX) ha demostrado su eficacia recientemente en pacientes

con crioglobulinemia mixta (CM) asociada al VHC (CM-VHC), con escasos efectos adversos. Los autores presentan una serie de pacientes que presentaron brotes graves de vasculitis (BGV) o enfermedad del suero (ES) después de la infusión de RTX, y los posibles mecanismos inmunopatogénicos involucrados.

Estudiaron a 22 pacientes con CM-VHC que recibieron RTX (375mg/m²/semana/4semanas en 18 casos y el resto 1g los días 1 y 15). El 77% presentaban púrpura, el 86%

neuropatía y el 45,5% glomerulonefritis. La premedicación incluyó 40mg de metilprednisolona, 8mg de dexclorfeniramina y 1 gr de paracetamol. Definieron BGV cuando hubo afectación cardíaca, renal, digestiva o neurológica. La ES se definió como la presencia de fiebre, artralgias, rash o adenopatías con elevación de los reactantes de fase aguda a los 7-14 días de la infusión. De los 22 pacientes 18(82%) tenían un CM tipo II IgM kappa, siendo el factor reumatoide (FR) positivo en el

84% de los casos. Observaron 6 reacciones graves, 4 BGV y 2 ES. Los pacientes con BGV presentaron clínica cutánea (n=3), cardíaca (n=2), renal (n=2) y neurológica (n=1) que aparecieron fundamentalmente los días 1 a 3 del segundo ciclo de RTX de 375mg o del primer ciclo de 1g y que se resolvieron con pulsos de metilprednisolona y plasmaféresis. Los 2 pacientes con ES la presentaron los días 7 y 9 después de la primera infusión de RTX de 1g y se recuperaron espontáneamente; como hallazgo de interés, estos 2 pacientes habían recibido previamente RTX a dosis de 375mg/m² sin complicaciones. Los pacientes con reacciones graves recibieron más la pauta corta de 1g (3/6: 50% vs 1/16: 6,25%; p=0,046), tenían mayor niveles de crioglobulinas (1,4 vs 0,71g/ml; p=0,047) y niveles más bajos de C4 (0,02 vs 0,07 g/l). Usando curvas ROC, un valor de C4 < 0,03g/l, y unos niveles de crioglobulinas >1,06g/l fueron los puntos de corte con mayor rentabilidad diagnóstica. En estos 6 pacientes se observó un descenso muy rápido de los niveles de crioglobulinas, no atribuible al efecto del RTX, hipotetizando que RTX podría, por un lado, ser reconocido y fijado por las crioglobulinas, y por otro que el FR o las propias crioglobulinas pudiesen jugar un papel. Por inmunodot concluyen que sólo las crioglobulinas con actividad FR reconocen a RTX y que éste reconocimiento depende de la dosis de RTX y los niveles de crioglobulinas. Finalmente analizaron las reacciones físicas y químicas derivadas de añadir RTX a los sueros de los 6 pacientes que habían presentado reacciones graves y los comparan con sueros de pacientes con artritis reumatoide con FR

(+). En este grupo no se observó crioprecipitado a los 7 días de incubación mientras que en los CM-VHC se observó la formación de un crioprecipitado rápido, en 2 pacientes en menos de 30 minutos, tipo "pancake" cuya intensidad estaba asociada tanto con los niveles de crioglobulinas como con los niveles de rituximab.

Concluyen que en pacientes con CM-VHC el tratamiento con RTX puede formar un complejo con las crioglobulinas con actividad FR conduciendo a un rápido crioprecipitado con reacciones sistémicas graves. RTX debería ser administrado con precaución en este grupo de pacientes, preferiblemente con la pauta de 375mg/m² y con plasmaféresis previa a la infusión en pacientes con títulos elevados de crioglobulinas.

COMENTARIOS

Artículo muy interesante para la práctica clínica que nos enseña que no todas las enfermedades sistémicas que se tratan con RTX deben hacerse de la misma forma y que la dosis de 1g quincenal no debe ser universal. Ojo por tanto a los pacientes con niveles elevados de crioglobulinas y bajos de C4.

ICTUS Y ARTERITIS DE LA TEMPORAL

Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. González-Gay MA, Vázquez Rodríguez TT, Gómez Acebo I, Pego R, López-Díaz MJ et al. *Medicine* 2009;88:227-35

Trabajo retrospectivo realizado por el grupo del Dr González-Gay en 287 pacientes diagnosticados por biopsia de arteritis de la temporal (AT), en el

que se estudia la frecuencia y predictores de riesgo de ictus en general y de ictus vertebro-basilar en particular en el momento del diagnóstico. Todos los pacientes en los que se diagnosticó el ictus tenían lesiones en TAC y/o RMN valoradas por un neuroradiólogo y clínica neurológica asociada valorada clínicamente por un neurólogo, clasificándose finalmente como carotídeos o vertebro-basilares. Se excluyeron a pacientes con accidente isquémico transitorio. Se consideró para la inclusión aquellos pacientes que presentaron clínica neurológica entre el inicio de los síntomas de la arteritis y 4 semanas después del inicio de los corticoides.

Del total de 287 pacientes, 8 (2,8%) presentaron ictus, 7 en el territorio vertebro-basilar y uno carotídeo. En 5 casos ocurrió una vez instaurado el tratamiento con corticoides (casi todos en los primeros 10 días). Cuando se comparó la incidencia con la de ictus de la población española se observó un incremento de incidencia de 2,2. No observaron diferencias significativas en el tiempo de demora del diagnóstico, ni en la edad ni en la presencia de HTA. Clínicamente los pacientes con ictus presentaron de forma significativa mayor pérdida de agudeza visual permanente (3/7: 42% vs 33/280: p:0,05). El sexo femenino y la presencia de anemia fueron factores protectores.

De la discusión yo me quedo con 3 aspectos clínicos interesantes: 1) no se sabe bien el porqué los pacientes que presentaron pérdida visual irreversible tuvieron un incremento riesgo de ictus vertebro-basilar pero se hipotetiza con la posibilidad de un daño vasculítico más extenso; 2) la presencia de anemia

definida por Hb < 12g/dl es un factor protector. La explicación a este resultado es compleja pero parece que los pacientes con complicaciones isquémicas tienen de forma significativa mayor puntuación en escalas que valoran la angiogénesis tisular y que esta angiogénesis es mayor en los pacientes con respuesta inflamatoria fuerte. Se ha demostrado también que los enfermos con isquemia son portadores de polimorfismo del

gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se propone, por tanto, que la actividad angiogénica inducida por la inflamación puede jugar un papel compensatorio en el desarrollo de isquemia en estos pacientes; 3) la mayoría de los pacientes que sufrieron un ictus vertebrobasilar lo hicieron una vez iniciado el tratamiento con corticoides. Esto sugiere que otros factores, además de la arteritis, pueden jugar un

papel en la patogénesis. Algunos autores consideran que los corticoides pueden promover la oclusión vascular al facilitar la agregación plaquetaria a través de la vía del tromboxano y por ello aconsejan el uso rutinario de aspirina. No obstante, esto no está del todo claro y otros estudios no observan diferencias en la reducción de complicaciones isquémicas en los pacientes antiagregados antes del diagnóstico de la arteritis.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería.

COMPARACIÓN DE INFLIXIMAB VERSUS CICLOSPORINA DURANTE EL PERIODO INICIAL DE 6 MESES DE TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Yukiko Yamada, Sunao Sugita, Hiroyuki Tanaka et al.
Br J Ophthalmol published online August 18, 2009

OBJETIVO

Comparar la eficacia y seguridad de infliximab con ciclosporina A (CsA) en la uveorretinitis refractaria en la enfermedad de Behçet.

MÉTODOS

Es una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacien-

tes con enfermedad de Behçet que fueron tratados con CsA o infliximab. Se recopiló información sobre el número de ataques de uveítis, la agudeza visual y los efectos secundarios adversos que ocurrieron durante los 6 meses antes y después del inicio del estudio, tanto en el brazo de ciclosporina (n = 20) como en el de infliximab (n = 17).

RESULTADOS

El número de episodios agudos de uveítis en los 6 meses antes y después de iniciación de CsA fueron $3,3 \pm 2,4$ y $1,2 \pm 1,2$, y los de infliximab fueron $3,1 \pm 2,7$ y $0,4 \pm 1,0$, respectivamente (P < 0,005). El número de episodios tras la administración de infliximab fue significa-

tivamente menor con respecto a la observada para CsA (P < 0,05). Durante el periodo de 6 meses de tratamiento, no hubo diferencias considerables en la mejora de la agudeza visual entre las dos terapias. Después de la administración de CsA, se observaron síntomas neurológicos y renales de toxicidad en un paciente de cada uno, mientras que después de la administración de infliximab, se observó una reacción a la infusión y una leucopenia.

CONCLUSIÓN

Durante los primeros 6 meses, el tratamiento con infliximab demostró ser más eficaz que con CsA en la reducción de los episodios agudos de uveítis en la enfermedad de Behçet.

COMENTARIOS

Este trabajo parece dejar claro que infliximab es mejor que la ciclosporina en controlar los ataques de uveítis recurrente.

No me deja claro el porqué en el resultado final, la agudeza visual fue la misma en los dos grupos, teniendo en cuenta que el número de ataques en un grupo fue significativamente inferior que el otro; los autores lo atribuyen a que el grupo de infliximab arrastraba secuelas, no descritas en el trabajo, del periodo anterior, en el que fueron tratados con

otros fármacos, entre ellos 12 de 17 pacientes con ciclosporina.

Tampoco me queda claro, como los pacientes del grupo de infliximab, que anteriormente estuvieron en tratamiento con CsA manifestarían una resistencia tan alta a ella (12 de 17), no vista en el brazo de CsA durante el periodo del estudio.

Posiblemente la variable tiempo y esfuerzo durante los periodos de seguimiento para el trabajo pueda explicar las diferencias en ambos grupos de tratamiento que fueron igualmente tratados con ciclosporina

unos antes y otros durante la investigación

Comparar dos brazos de tratamiento uno, con un fármaco que previamente había fracasado, con él mismo, y con otro que se suponía superior, me brinda una doble lectura. Por un lado debería haber ofrecido mejores resultados a infliximab de los obtenidos, y por otro, que infliximab es mejor que ciclosporina en controlar la uveítis recurrente.

La ilusión del título del trabajo me lleva a la decepción del trabajo y resultados.

SÍNDROME DE SJÖGREN



José Mario Sabio Sánchez y Nuria Navarrete Navarrete.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON MIZORIBINA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN, EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES

Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1279-82.

La mizoribina es un inmunosupresor que actúa disminuyendo los linfocitos B activados. En un estudio abierto previo sin grupo control, los autores encontraron una mejoría de la secreción sali-

var y de la sensación de sequedad oral y ocular, así como una reducción de los niveles de IgG sérica en los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) tratados con mizoribina. Sin embargo, no todos los pacientes respondieron de la misma manera. Por ello, los autores se plantearon en este artículo relacionar la respuesta al tratamiento con mizoribina con los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia de las glándulas salivares menores (GSM). Cuarenta pacientes con SS fueron tratados con 150 mg de mizoribina tres veces al día durante 24 semanas. La secreción

salivar (test de Saxon), los niveles séricos de IgG y las características histopatológicas de las biopsias de las GSM (infiltración linfocítica, grado de atrofia acinar y grado de cronicidad según la extensión de la fibrosis) fueron medidas antes y después del tratamiento. También se incluyó un grupo control de 34 pacientes con SS no tratados con características basales clínicas y sociodemográficas similares. Tras 24 semanas de tratamiento, los pacientes con mizoribina presentaron aumento significativo de secreción salivar y una disminución de IgG sérica respecto a sus valores

basales, mientras que los pacientes del grupo control no mostraron diferencias significativas. Por otro lado, como era previsible, el efecto de la mizoribina sobre el flujo salivar fue más marcado en aquellos pacientes con menor atrofia acinar y fibrosis intralobular al inicio del tratamiento. Es decir, los pacientes con alteraciones histopatológicas sugerentes de mayor cronicidad (enfermedad más avanzada) respondieron peor que los pacientes con glándulas salivares menos dañadas, sugiriendo que la respuesta a este fármaco depende del estado funcional de las glándulas salivares. La sequedad ocular es uno de los síntomas más relevantes del SS, por lo que creemos que habría sido interesante valorar cambios en la producción de lágrima.

En definitiva, estos resultados sugieren que mizoribina podría ser útil en el tratamiento sintomático de la sequedad en los pacientes con SS. Por otro lado, la eficacia de este tratamiento, como la de otros utilizados en esta enfermedad, depende de la reserva funcional de las glándulas salivares de los pacientes, disminuyendo significativamente en los estadios más avanzados.

Por último, este trabajo plantea la utilidad de la biopsia de las GSM, no sólo como criterio diagnóstico, sino como marcador de la eficacia de este tipo de tratamiento.

COMENTARIOS

La mizoribina puede ser un fármaco interesante en el tratamiento del SS, teniendo como diana la infiltración linfocitaria de los tejidos.

Una conclusión principal de este estudio es que el tratamiento con mizoribina puede ser eficaz en estadios precoces de la enfermedad, cuando aún no hay lesiones crónicas. Sin embargo, estos resultados preliminares deben ser confirmados mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. Además, serían necesarios nuevos estudios que valoraran otros aspectos como, por ejemplo, los efectos adversos derivados de su tratamiento y la evolución de las lesiones histológicas.

RELACIÓN ENTRE ACROLEÍNA UNIDA A PROTEÍNAS Y SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Higashi K, Yoshida M, Igarashi A, et al. Intense correlation between protein-conjugated acrolein and primary Sjögren's syndrome. *Clin Chim Acta* (2009), doi:10.1016/j.cca.2009.11.032

En estudios previos se ha encontrado que la acroleína ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$) es un producto de la destrucción y del daño tisular como consecuencia del estrés oxidativo. En este estudio, los autores determinaron si esta molécula está involucrada en la destrucción de las glándulas salivares de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) y si su concentración en saliva se correlacionaba con la destrucción de las glándulas salivares. Para ello los autores midieron la cantidad de acroleína conjugada en la saliva y el plasma de 10 enfermas con SS y fue comparada con la de 13 mujeres sanas. Emplearon diversas técnicas para

identificar las proteínas de unión de la acroleína, pudiendo detectar albúmina, alfa-amilasa y otras dos proteínas de 28 KD que no pudieron identificar.

Se encontraron concentraciones significativamente superiores de acroleína conjugada en la saliva de las mujeres enfermas, en comparación con las sanas. Estas diferencias no se constataron en plasma. Los autores describieron además que las enfermas tenían más acroleína unida a albúmina y a una proteína de 28 KD no identificada, y menos a alfa-amilasa. Además estudiaron la relación entre el flujo salivar y la concentración de acroleína, encontrando una relación inversa entre la producción de saliva y las concentraciones de acroleína conjugada, acroleína-albúmina y acroleína-proteína 28 KD, por lo que los autores concluyeron que la gravedad de la enfermedad está inversamente relacionada con éstas.

COMENTARIOS

Se puede concluir, a partir de este estudio, que la concentración de acroleína en saliva podría ser un marcador objetivo no invasivo y fácil de determinar de la destrucción de las glándulas salivares y de la xerostomía. También podría ser útil en el seguimiento de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento de la xerostomía (estrechamente ligada a la reserva funcional de las glándulas salivares).

Sin embargo, se trata de un estudio preliminar con un número muy limitado de pacientes por lo que son necesarios más estudios.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS



Francisco J. García Hernández.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

¿POR FIN UN TRATAMIENTO ÚTIL EN LA MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN (MCI)?

Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, et al. *Brain* 2009; 132: 1536-1544].

La MCI esporádica se considera la miopatía inflamatoria más frecuente en mayores de 50 años. Tiene un doble componente patogénico, inmunológico y degenerativo. A pesar de la participación de mecanismos de inmunidad mediados fundamentalmente por linfocitos T, es resistente al tratamiento inmunosupresor. Los autores evaluaron la eficacia de alemtuzumab (Campath), anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD52, proteína de superficie expresada predominantemente por linfocitos T maduros y monocitos, en 13 pacientes. Comprobaron que la reducción media de la fuerza muscular en los 6 meses siguientes al tratamiento se redujo significativamente e incluso mejoró en 4 pacientes. La historia natural de la enfermedad siguió su curso pasados los 6 primeros meses. La depleción de linfocitos de sangre periférica se asoció a reducción significativa de su presencia en las biopsias musculares. El fármaco fue bien tolerado, con algunas reacciones infusionales leves como únicos eventos adversos.

Dado el panorama tan desolador que ofrece el diagnóstico de MCI, creo que los resultados de este pequeño estudio, pendientes de confirmar en estudios prospectivos más amplios, abren una puerta a la esperanza en un futuro próximo. Puede que otras terapias biológicas actualmente en desarrollo colaboren a mejorar el pronóstico.

MÁS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA INMUNOPATOLOGÍA DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS. IDENTIFICACIÓN DE UN AUTOANTÍGENO ASOCIADO A DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA

Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. *Arthritis & Rheum* 2009; 60: 2193-2200.

Un subtipo dentro del espectro de polimiositis (PM)/dermatomiositis (DM) es la CADM o DM clínicamente amiopática, que cursa con una erupción típica de DM con escasa o nula evidencia de miositis. Este cuadro, como ya fue objeto de revisión en el primer número de Cuadernos de Autoinmunidad, se ha vinculado a un nuevo autoanticuerpo específico de miositis

(AEM), denominado anti-CADM-140, y puede asociarse a una neumopatía intersticial rápidamente progresiva (NIRP) resistente al tratamiento. Estos autores han identificado el antígeno diana de anti-CADM-140. Se trata de la proteína codificada por MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5), una RNA helicasa que participa en la defensa inmune innata contra virus. Así, la infección vírica puede jugar un papel importante en la patogenia de la CADM y la NIRP.

COMENTARIOS

El reconocimiento de autoanticuerpos y sus correspondientes autoantígenos contribuye a mejorar nuestros conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), con implicaciones finalmente sobre tratamiento y pronóstico. Mucho se ha escrito sobre la posible participación de agentes infecciosos en la etiopatogenia de las EAS pero sin ninguna vinculación definitiva. La identificación del antígeno diana de anti-CADM-140 vuelve a poner de relieve el papel que una infección vírica podría tener en el desencadenamiento de un subtipo de miopatía inflamatoria idiopática.

LOS AUTOANTICUERPOS FRENTE A UNA PROTEIN DE 140-KD EN LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL SE ASOCIAN CON CALCINOSIS

Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al, por el Grupo de Investigación de Dermatomiositis Juvenil de Reino Unido e Irlanda. *Arthritis & Rheum* 2009; 60: 1807-1814.

Otro de los AEM recientemente identificados y que se revisaron en el primer número de Cuadernos de Autoinmunidad es el anti-MJ, dirigido contra una proteína de 140 Kd conocida como nuclear matrix protein 2 (NXP-2). Los sueros de 37/162 pacientes (23%) incluidos en el Registro Nacional de DMJ juvenil (DMJ) del Reino Unido e Irlanda resultaron positivos para anti-MJ. El anticuerpo se detectó exclusivamente

en pacientes con DMJ (prevalencia 27%) y no con síndrome de superposición con esclerodermia ni en controles. Ningún paciente seropositivo fue positivo para otros autoanticuerpos, incluido anti-p155/140. En niños con anticuerpos anti-MJ, la asociación de calcinosis fue estadísticamente significativa comparada con el resto de la cohorte (OR: 7,0). La presencia de HLA-DRB1*08 fue un posible factor de riesgo para la positividad de anti-MJ (OR 5,3). Así, la positividad de anti-MJ puede identificar un fenotipo inmunogenético y clínico dentro del espectro de la DMJ que incluye su asociación con calcinosis, una complicación de la enfermedad que confiere una morbilidad significativa. Aunque cabría la confusión de los anticuerpos anti-MJ (anti-p140) con los anti-p155/140, ambos parecen definir 2 subtipos den-

tro de la DMJ con datos clínicos homogéneos. Así, los pacientes positivos para anti-p155/140 parecen tener lesiones cutáneas de distribución más extensa (sin respetar tronco), más complicaciones cutáneas (incluidos edema o ulceraciones), y posiblemente una enfermedad más activa, pero una frecuencia significativamente más baja de calcinosis que los pacientes positivos para anti-MJ.

Como queda claro con los resultados de este estudio, la identificación de nuevos autoanticuerpos en la DMJ parece tener implicaciones etiológicas, clínicas y pronósticas. Aunque la identificación de estos nuevos autoanticuerpos no está aún ampliamente difundida en el laboratorio convencional, en el futuro podría contribuir a saber qué esperar en la evolución clínica de un paciente en particular.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA Y FERTILIZACIÓN IN VITRO EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Bellver J, Pellicer A. *Fertility and Sterility* 2009;92:1803-10

Revisión de la evidencia sobre la infertilidad en mujeres con LES y SAF así como de los riesgos asociados a la estimulación ovárica y la fertilización in vitro (FIV).

Las complicaciones que se han descrito en la estimulación ovárica en pacientes con LES y/ SAF son los

brotos lúpicos y las trombosis. Las trombosis se asocian especialmente con la ocurrencia de un Síndrome de hiperestimulación ovárica. Se recomienda una estimulación ovárica controlada para evitar altas concentraciones de estrógenos. En caso de anovulación, los antiestrógenos

constituyen la primera línea de tratamiento, siendo el acetato de clomifeno la droga de elección. Si el tratamiento falla, en caso de amenorrea, la administración pulsátil de GnRH es preferible a las gonadotrofinas y no conlleva riesgo de hiperestimulación ovárica. Con respecto a la FIV, la mayoría de los casos reportados de complicaciones tromboembólicas, aparecen después de la administración de HCG en asociación a un Síndrome de hiperestimulación ovárica. Para evitarlo hay que realizar una serie de estrategias preventivas: estimulación ovárica controlada, administración de menores dosis de HCG o de agonistas de GnRH (cuando se utilizan antagonistas de GnRH), congelación de embriones y la transferencia de un embrión único, entre otros. La terapia coadyuvante (anticoagulación, corticosteroides, inmunosupresores) debe considerarse durante y después de la estimulación ovárica para prevenir trombosis y brotes lúpicos. Con respecto a la anticoagulación en mujeres con LES y SAF, la aproximación más adecuada sería: a) en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos sin historia de trombosis, no deberían tratarse con heparina antes de la extracción del óvulo. En estas mujeres, la trombopprofilaxis con heparina debería realizarse a partir de la transferencia del embrión, para reducir el riesgo de trombosis que se incrementa con el inicio de la fase lútea. b) En mujeres con anticuerpos antifosfolípidos e historia de trombosis, debe suspenderse el anticoagulante oral, cambiándose a dosis terapéuticas de heparina para la estimulación ovárica. Para reducir las complicaciones hemorrágicas, la heparina debe suspenderse 12-24 horas antes

de la extracción del óvulo, comenzándola de nuevo 6-12 horas después. En ambos casos, la heparina debe ser mantenida hasta el día del test de embarazo y continuada en caso de embarazo.

► Las mujeres con LES, sin anticuerpos antifosfolípidos, pueden requerir un aumento de los corticosteroides para evitar brotes de lupus, especialmente cuando se administran gonadotrofinas.

► Las situaciones en las que se debe desaconsejar la reproducción asistida son: pacientes con LES en brote agudo, hipertensión arterial mal controlada, hipertensión pulmonar, enfermedad renal avanzada, valvulopatía o cardiopatía severa y eventos trombóticos previos.

COMENTARIOS

Excelente artículo que revisa y establece pautas de tratamiento para que la estimulación ovárica y fertilización in vitro en mujeres con LES y SAF, se realice de forma segura y eficaz. Artículo muy útil, tanto para obstetras como para los médicos especialistas en enfermedades autoinmunes.

RECURRENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CARDIACAS ASOCIADAS A LUPUS NEONATAL

Llanos C, Izmiry PM, Katholi M et al. *Arthritis Rheum* 2009;60:3091-97.

Estudian la recurrencia de manifestaciones cardíacas de lupus neonatal (LN) y los factores de riesgo asociados, en un embarazo posterior a un hijo afectado. Analizan 161 embarazos de 129 madres con anticuerpos anti-SSA/Ro pertenecientes a un registro de lupus neonatal.

Veintiocho niños presentaron LN cardíaco: 23 bloqueo de 2º y 3º grado, 2 bloqueo de primer grado y 3 evidencia de fibroelastosis endocárdica. La tasa de recurrencia fue del 17,4%. La mayoría de los casos de LN cardíaco (75%) se detectaron entre las 18 y 25 semanas de gestación. La tasa de mortalidad fue del 21%. El 68% de los niños requirieron marcapasos.

Factores maternos asociados a la evolución del embarazo: el diagnóstico materno no se asociaba con la evolución del embarazo siguiente. En el grupo que recurría, el 23% de las madres estaban asintomáticas o tenían un síndrome autoinmune indiferenciado frente al 14% que tenía un LES o un Síndrome de Sjogren ($p=0.25$). La tasa de recurrencia, no difería significativamente entre las madres que tomaban corticoides y las que no. Tampoco había diferencias en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La o anti-Ro aislados. Los anticuerpos anti-Ro 52 estaban presentes casi universalmente, pero no se asociaron con la evolución del embarazo. Tampoco el título de anti-Ro se asoció a la evolución.

Factores fetales asociados a la evolución del embarazo: la muerte de un primer hijo por LN cardíaco no fue predictor de recurrencia de LN cardíaco en el siguiente embarazo. No hubo diferencias en la tasa de recurrencia entre los sexos.

COMENTARIOS:

Solo una minoría (2%) de madres con anticuerpos anti-Ro positivos tienen hijos afectados de lupus neonatal cardíaco, lo que sugiere que

los anticuerpos maternos, aunque necesarios, no son suficientes para causar la enfermedad. Se postula que debe haber otros factores genéticos que puedan predisponer a

este cuadro. La investigación en este campo es difícil por su baja incidencia. Este estudio puede servir como un importante punto de referencia para el desarrollo de aseso-

ramiento familiar, evaluación de estudios preventivos, estimación del riesgo genético e investigación de los mecanismos patogénicos de este síndrome.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez, Paloma Rivera de Zea, Mª Ángeles López-Egea Bueno, José M. García Campos

Servicio de Oftalmología. H. Virgen de la Victoria. Málaga.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTOS Y EVOLUCIÓN DE LA CORIORRETINOPATÍA DE BIRDSHOT EN 5 FAMILIAS DIFERENTES

Liem Trinh, Bahram Bodaghi, Christine Fardeau. *American Journal of Ophthalmology*. Junio 2009

En este estudio observacional retrospectivo y multicéntrico se estudian 5 familias con dos miembros en cada una (total de 10 pacientes) de una cohorte de 225 pacientes con coriorretinopatía de Birdshot (4,4% de los casos).

Se comparó en cada familia el HLA, la edad de debut, la raza, las características clínicas, la evolución y el tratamiento usado de manera eficiente.

El HLA-A29 y HLA-B44 eran positivos en los 10 pacientes, la media de edad era de 46, 5 años, todos eran blancos. Los corticoides se administraron en 7 pacientes, 3 no tomaban medicación por ser sus lesiones moderadas. Dos miembros de la misma familia tomaban ciclosporina A.

COMENTARIOS

La coriorretinopatía de Birdshot (BSCR) se trata de una uveítis posterior bilateral de origen desconocido y con pobre pronóstico visual a largo plazo. Las características clínicas incluye vitritis leve, vasculitis retiniana, ocasionalmente edema macular quístico y edema del nervio óptico, en el examen del fondo de ojo manchas color crema despigmentadas y mínima inflamación del segmento anterior.

Hay una alta asociación entre la clase 1 del antígeno de histocompatibilidad HLA-A29 y la BSCR (95% de los casos de BSCR frente al 7% que lo presentan en la población general)

En este estudio se encontraron:

En 2 de las 5 familias (familias 1 y 2), ambos miembros de la misma familia con BSCR tenían una forma relativamente similar de la enfermedad con respecto a la edad del inicio, las características clínicas iniciales (agudeza visual (AV), presencia o ausencia de edema macular (EM), y papilitis), las características angiográficas,

los métodos de tratamiento y control de la uveítis, gravedad de las lesiones, evolución y AV final. Los miembros de la familia 1 tenían una forma grave con EM, edema del disco óptico, y resultado pobre, mientras que la familia 2 tenía una forma de menor importancia con buena función visual final. Las otras tres familias (familias 3, 4, y 5) tenían diversas formas o niveles de la gravedad de la enfermedad entre los 2 miembros afectados.

El predominio familiar de BSCR es muy raro (solamente 1 caso descrito en la literatura, y aproximadamente 4.4% en el hospital de Pitie Salpetriere, un centro terciario de uveítis, donde siguen a 225 pacientes con BSCR, que son los analizados en este estudio). Estos datos contradicen el hecho de que hay un factor de riesgo genético sabido para HLA-A29 y que el riesgo relativo de desarrollar BSCR con HLA-A29 está estimado de 50 a 224. La forma familiar de BSCR puede ser subestimado ciertamente, confundido con las formas anormales

de retinitis pigmentaria. El predominio raro de BSCR familiar en la literatura se puede explicar por el tamaño limitado de las familias, mientras que en este estudio, la mayor parte de las familias eran grandes (2 familias de 5 hermanos, 1 familia de 8 hermanos, y 1 familia de 9 hermanos).

Como quiera que la forma familiar de BSCR es muy rara, consideramos que el examen sistemático de los hermanos de un paciente no es necesario.

AZATIOPRINA PARA PATOLOGÍA INFLAMATORIA OCULAR

Pasadhika S., Kempen J. H., et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *American Journal of Ophthalmology* 2009; 148: 500-509.

El objetivo de este estudio de cohortes retrospectivo fue evaluar los resultados del tratamiento con Azatioprina en pacientes con patología ocular inflamatoria no infecciosa. Se analizó la respuesta a dicho fármaco en 145 pacientes tratados con él como único inmunosupresor no esteroideo. Se consideró el control de la inflamación ocular, su mantenimiento tras pauta de reducción de prednisona a menos de 10mg/día, y la suspensión del fármaco por la aparición de efectos adversos. Del total de pacientes, el 63% tenían uveítis, el 23% afectación mucosa por penfigoide, el 11% escleritis y el 3% restante otras patologías inflamatorias. Se empleó el análisis de Kaplan-Meier para la valoración de los resultados. El 62% de los pacientes con enfermedad activa lograron al-

canzar la inactividad completa de su patología, al menos durante 28 días, dentro del año de tratamiento, y el 47% consiguieron mantener este control de la inflamación incluso al disminuir los corticoesteroides a menos de 10 mg/día. En conclusión, los autores del estudio afirman que la Azatioprina fue moderadamente efectiva para el control de la inflamación como agente ahorrador de corticoesteroides, pero requiere varios meses para alcanzar su efecto. Parece especialmente útil en los casos de uveítis intermedia. Aproximadamente un cuarto de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos, pero éstos fueron reversibles al suspender el fármaco.

COMENTARIOS

Los resultados de este estudio indican que la Azatioprina es moderadamente eficaz en el control de la inflamación ocular activa, así como en los casos donde se precisa un agente ahorrador de corticoesteroides, siempre que se cuente con varios meses de margen para esperar a que el fármaco ejerza su efecto. Como algunos pacientes podrían no responder al tratamiento con Azatioprina, ésta debería ser sustituida si en el plazo de 6-12 meses no alcanzara el efecto deseado. Además, acorde con otros estudios publicados, éste demuestra que los casos de uveítis intermedia responden al fármaco mejor que los de uveítis anterior (en el 89,8% de los casos con uveítis intermedia se logró el control completo de la inflamación, manteniéndose di-

cha inactividad durante al menos 28 días, y en el 68,2% de los pacientes el fármaco fue eficaz como agente ahorrador de corticoesteroides). Los pacientes con penfigoide y uveítis posterior o panuveítis también parecen responder mejor a la Azatioprina que los pacientes afectados de uveítis anterior. Además, los autores del estudio observaron que los casos tratados previamente con antimetabolitos o inhibidores de células T tuvieron menor respuesta a la Azatioprina; esto podría reflejar que dichos pacientes presentan en general patologías más severas. Aproximadamente, uno de cada cuatro pacientes incluidos en el estudio tuvieron que suspender el fármaco por presentar efectos secundarios; la verdadera tasa de efectos secundarios asociados a la Azatioprina podría ser mayor, ya que un 15% de los pacientes suspendieron el tratamiento por razones no explicadas en la historia clínica, y de ellos, alguno podría deberse a toxicidad. Las molestias gastrointestinales fueron el efecto adverso más común que obligó a suspender el fármaco.

► Hemos encontrado algunas limitaciones en este estudio: sesgos en la indicación de tratamiento, datos perdidos y un seguimiento incompleto. Sí cabe destacar como positivo el gran tamaño muestral, mayor que el de otros estudios relacionados que han sido publicados con anterioridad.

► Los autores proponen llevar a cabo otros estudios que evalúen si las terapias combinadas podrían aumentar la tasa de éxito de

tratamiento, disminuir los efectos adversos y descubrir si los facto-

res genéticos u otro tipo de factores podrían influir en la mayor o

menor respuesta al tratamiento con Azatioprina.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde

FEA Dermatología Complejo Hospitalario de Jaén

¿HAY RELACIÓN ENTRE LA TERAPIA BIOLÓGICA Y EL MELANOMA?

Dewan P, Jawad A, Goldsmith P, et al. Br J Dermatol. 2009 Sep 24.

Dewan y colaboradores nos relatan dos casos de melanoma recientemente acaecidos en su Unidad y revisan la posible asociación entre la aparición de cáncer cutáneo y la aplicación de terapias biológicas (en este caso para artritis reumatoide-AR-). En el primer caso, nos presentan un varón de 57 años con AR de 17 años de evolución que había sido previamente tratado con aurotiomalato y metotrexate para ser sustituido dos años atrás por adalimumab en las dosis habituales. El paciente desarrolla un melanoma nodular de alto riesgo con índice de Breslow 3,8. El segundo caso, de evolución más benigna, refleja un melanoma in situ sobre léntigo maligno y antecedentes de tratamiento similares al primer caso, con una expiación coincidente a adalimumab. En ambos casos y a pesar de la larga duración de tratamiento con metotrexate el desarrollo de melanoma cutáneo sobre lesiones pre-existentes parece

coincidir temporalmente con la introducción de la terapia biológica.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) parece desarrollar un importante papel en el crecimiento tumoral en modelos de experimentación animal. El metaanálisis más completo realizado hasta la fecha parece corresponder al estudio de Bongartz y colaboradores (Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85). Si consideramos la relación de desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma y terapia biológica para AR, ésta parece clara en virtud de los estudios observacionales realizados, si bien para el melanoma esta relación no está perfectamente bien establecida.

COMENTARIOS

Desde el punto de vista dermatológico es prioritario establecer todos y cada uno de los factores de

riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma y por supuesto melanoma. Este artículo creemos que es un buen punto de partida para promover estudios epidemiológicos prospectivos que tipifiquen la relación entre melanoma y terapias biológicas. De cualquier modo y siempre de forma preventiva habrá que considerar que, de manera análoga a los controles dermatológicos que los pacientes trasplantados realizan con periodicidad anual o bianual, no sería de extrañar que finalmente los pacientes con terapia biológica se incluyesen en esta recomendación, dadas las implicaciones diagnósticas y terapéuticas sobre todo en el melanoma cutáneo.

POLIARTERITIS CUTANEA NUDOSA Y OXÍGENO HIPERBÁRICO

Mazokopakis EE, Milkas AN, Tsartsalis AN, et al. Improvement of cutaneous polyarteritis nodosa lesions with hyperbaric oxygen. Int J Dermatol. 2009 Sep;48(9):1023-5.

La poliarteritis nudosa cutánea (PANC) es una vasculitis cutánea de pronóstico benigno y etiología desconocida que afecta a arterias

de pequeño y mediano calibre de dermis reticular y tejido celular subcutáneo. La ausencia de compromiso sistémico hizo que se desvinculara de la poliarteritis nodosa clásica. Se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos dolorosos, livedo reticular y ulceraciones de diferente tamaño que afectan a miembros inferiores principalmente.

► Su curso normalmente benigno, aunque recurrente, hace que no se requiera normalmente un tratamiento excesivamente agresivo para controlar la enfermedad. Para el control del dolor se han usado AINEs, colchicina y salicilatos. El uso de terapia inmunosupresora es común al de la mayoría de procesos vasculíticos sistémicos, si bien el control de los procesos ulcerosos no siempre es posible. Los autores nos presentan su experiencia en el uso de la cámara de oxígeno hiperbárica para controlar esta manifestación de la PANC.

► El mecanismo de acción de la cámara de oxígeno hiperbárica se atribuye al efecto inmediato del oxígeno aplicado a alta presión. Es especialmente útil como terapia adyuvante en úlceras de carácter isquémico dada la alteración del estado de hipoxia existente y la promoción de procesos de carácter antiinflamatorio, alterando la quimiotaxis de PMN al foco.

COMENTARIOS

El control de los procesos vasculíticos cutáneos y sistémicos hacen imprescindible el uso de medicación inmunosupresora que varía desde la corticoterapia sistémica hasta la terapia anti TNF pasando

por inmunosupresores clásicos como azatioprina, ciclosporina, etc. Sin embargo, en ocasiones hay manifestaciones que requieren de terapia adyuvante como el caso que nos ocupa. La aplicación de la cámara de oxígeno hiperbárica es útil desde el punto de vista clínico, permite ahorro de medicación inmunosupresora, que en ocasiones es causa de importantes efectos secundarios, y es eficiente en términos de coste-beneficio.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA EL LE CUTÁNEO

Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2009, 7;(4):CD002954.

El lupus eritematoso cutáneo discoide (LED) es una entidad crónica de afectación principalmente cutánea, aunque tiene potencialidad de evolucionar a Lupus Eritematoso Sistémico (LES), cuyo tratamiento tardío puede producir alteraciones cutáneas de índole cicatricial de carácter permanente. Esta revisión Cochrane revisa la efectividad de los diferentes tratamientos existentes para el LED. Los medicamentos incluidos en la revisión fueron: azatioprina, cloroquina, clofacimina, corticoides tópicos y sistémicos, dapsona, derivados del oro, interferon alfa 2_γ, metotrexate, fenitoína, retinoides, sulfasalazina, talidomida, inhibidores tópicos de calcineurina y agentes biológicos.

► Todos los ensayos clínicos referentes a la medicación previamente reseñada fueron evaluados por dos revisores independientes.

► De la terapia tópica que puede ser utilizada es preferible el uso de corticoides tópicos de potencia II-III como el acetónido de fluocinolona 0,05% en comparación con corticoides de baja potencia aunque la localización electiva de las lesiones sea la cara. No se ha mostrado evidencia en relación a los inhibidores tópicos de la calcineurina.

► En consideración de la medicación sistémica, si bien el uso de hidroxicloquina 400 mg/día y acitretín a dosis de 50 mg/día parece ser igualmente efectivo, los efectos secundarios son muy superiores y peor tolerados por los pacientes en este segundo tratamiento. No existe evidencia en relación al resto de la medicación inmunosupresora utilizada.

COMENTARIOS

En aras de realizar una correcta medicina basada en la evidencia, parece que el uso combinado de corticoides de alta potencia e hidroxicloquina a dosis de 400 mg/día (o acitretín, a dosis de 50 mg/día) considerando el perfil patológico de nuestros pacientes, continúa siendo lo más acertado. Esto no implica que el uso de otras terapias no esté justificado, ya que la continua aparición de casos y series de casos exitosas en el manejo de patología de difícil control hace que nos planteemos su uso en nuestros propios casos complicados en la práctica clínica diaria, pero también consideramos oportuno no lanzarnos inmediatamente a ellas y recurrir a aquellos tratamientos de efectividad demostrada, tal y como nos recuerda esta revisión de la base de datos Cochrane.

GENÉTICA



Ezequiel Martín Rodríguez ⁽¹⁾ Luis Rodríguez Rodríguez ⁽²⁾, Mercedes García Bermudez ⁽¹⁾

1 Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. Granada 2. Servicio de Reumatología. Hospital San Carlos. Madrid

POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA “LECTINA QUE UNE MANOSAS” ESTÁN ASOCIADOS A ACTIVIDAD INFLAMATORIA Y DISCAPACIDAD, EN PACIENTES ANTI-CCP POSITIVOS CON ARTRITIS REUMATOIDE DE RECIENTE COMIENZO NO TRATADOS CON FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, et al. *J Rheumatol.* 2009;36:731-5.

El objetivo de este estudio fue analizar la influencia de polimorfismos del gen que codifica para la “Lectina que une Manosas” (Mannose-Binding Lectin, MBL2) sobre el nivel de actividad inflamatoria, discapacidad y afectación radiológica en pacientes con artritis reumatoide (AR) de reciente diagnóstico que no reciben ni han recibido previamente tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Fueron analizados 2 polimorfismos, uno localizado en la región promotora del gen (posición -221 G/C, con los genotipos AA, O/A, O/O) y otro situado en región codifi-

cante a nivel del primer exón (codón 54, G/A, con los genotipos X/X, X/Y, Y/Y).

Fueron analizados 158 pacientes, que originalmente habían sido seleccionados para el estudio CIMESTRA, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego realizado en Dinamarca, en el que, en pacientes diagnosticados de AR con menos de 6 meses de evolución, y que no habían recibido tratamiento con ningún FAMEs, se valoró el efecto de la terapia combinada con ciclosporina, metotrexate y betametasona intra-articular frente metotrexate y betametasona intra-articular.

La actividad inflamatoria se midió utilizando el DAS28 (número de articulaciones dolorosas sobre una escala de 28, número de articulaciones tumefactas sobre una escala de 28, valoración global del paciente y VSG). La discapacidad se midió utilizando el Health Assessment Questionnaire (HAQ). El nivel de afectación articular se cuantificó en radiografías simples antero-posteriores de pies, manos y carpos utilizando el método de Sharpvan der Heijde. La presencia o ausencia de anticuerpos anti-CCP se determinó mediante un kit comercial ELISA de 2ª generación. La población fue estratificada por genotipos extendidos en tres grupos, en función del nivel

potencial de producción de MBL (YA/YA, como grandes productores, cualquier haplotipo que contuviese 2 alelos O del SNP de la región codificante como muy bajos productores, y el resto de genotipos como productores intermedios).

En esta población de pacientes se observó una relación significativa entre los genotipos extendidos y el nivel de actividad inflamatoria y discapacidad: los genotipos extendidos relacionados con un potencial mayor de producción de MBL se asociaron a un mayor valor de DAS28 y HAQ ($p=0.02$ y $p=0.01$, respectivamente). Esta asociación solo se observó en pacientes anti-CCP positivos. Estos polimorfismos no mostraron ninguna influencia sobre la gravedad de la afectación radiológica, ni en toda la muestra ni en función de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-CCP.

COMENTARIOS

En este artículo se aporta una evidencia más de la probable diferente fisiopatología de la AR dependiendo de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-CCP.

El número total de pacientes fue escaso, especialmente en el grupo con el genotipo extendido asociado a una escasa producción de MBL ($n=8$). Además hay que tener en cuenta que

la población se subdividió en anti-CCP positivos y negativos, con lo que el número se redujo aún más (n=5 anti-CCP positivo, n=3 anti-CCP negativo). A pesar de ello, sí se observó una asociación significativa entre los polimorfismos estudiados y tanto la actividad inflamatoria y como la discapacidad funcional. Sin embargo, los resultados referentes al grado de afectación radiológica no apoyan un papel importante de la MBL en el desarrollo de erosiones, al menos no en la AR de escasos tiempo de evolución.

ASOCIACIÓN DE LA REGIÓN C8ORF13-BLK CON ESCLEROSIS SISTÉMICA EN POBLACIONES NORTEAMERICANAS Y EUROPEAS

Pravitt Gourh, Sandeep K. Agarwal, Ezequiel Martin, et al. *J. Autoimmun.* 2009. Epub ahead of print.

La esclerodermia (o esclerosis sistémica) es una enfermedad autoinmune crónica multisistémica clínicamente caracterizada por la fibrosis progresiva de la piel y los órganos internos. Se trata de una enfermedad rara (0.01% en la población general) en la que aun no se han llevado a cabo tantos estudios genéticos como en otras enfermedades autoinmunes mas comunes como la AR o el LES. Parte de los estudios genéticos que se han llevado a cabo para hallar factores genéticos que afecten al desarrollo de la esclerodermia hasta la fecha se basan en los factores comunes conocidos de autoinmunidad como el HLA, o los genes PTPN22 o STAT4. Uno de estos factores, que se ha visto asociado a AR y LES en estu-

dios previos, es la quinasa específica de células B codificada por el gen BLK. En estudios anteriores en estas enfermedades se han encontrado dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados (rs13277113 y rs2736340) en la región génica de C8orf13-BLK. Los autores del presente artículo investigan si estas variantes genéticas comunes de autoinmunidad se encuentran también asociadas a la esclerodermia. Para ello genotiparon estos SNPs en cohortes caso/control de los Estados Unidos (1050 casos y 694 controles) y España (589 casos y 722 controles). Los autores encontraron que el alelo rs2736340*T se encontraba incrementado entre los pacientes de esclerodermia en ambas cohortes con respecto a los controles, además de encontrarse asociado al subtipo cutáneo limitado de la enfermedad y los pacientes positivos para el autoanticuerpo anticentromero. El SNP rs13277113 se encontró asociado a la enfermedad (y a los mismos subgrupos de esta) en la población estadounidense pero no en la española, aun así, hallándose asociado en las dos poblaciones en conjunto.

Adicionalmente, los autores analizaron el perfil de expresión génica de sangre de 15 pacientes de esclerodermia, comparando los que eran heterocigotos para ambos SNPs (AG/CT) con los que portaban el genotipo salvaje (GG/CC) de los polimorfismos de BLK. Encontraron que 582 transcritos tenían una expresión diferencial entre ambos grupos. De entre estos transcritos, se encontraban sobrerrepresentadas las rutas de señalización del receptor de células B y de señalización de NFκB. Estos datos sugieren un papel de BLK en la regulación de la señalización por BCR y la inhibición de la

ruta de NFκB, por lo que esta mala regulación de la señalización del BCR y NFκB pueden alterar el delicado equilibrio inmunológico y la tolerancia y predisponer a la autoinmunidad.

COMENTARIOS

En los últimos años hemos vivido una revolución en las técnicas de genotipado, que han llevado a la determinación de nuevas variantes genéticas asociadas con el desarrollo y el curso de múltiples enfermedades en humanos. Los esfuerzos económicos se han dirigido principalmente en el inicio de esta era a características y enfermedades humanas que afectan a un porcentaje considerable de la población, como en el caso de la AR o la diabetes tipo 1. Gracias a los estudios del genoma completo y otros llevados a cabo en estas enfermedades se han descubierto genes de susceptibilidad comunes de autoinmunidad como PTPN22 o STAT4. En enfermedades raras como la esclerodermia, a la que aun no se destinan tantos fondos, una de las aproximaciones es la del artículo que nos ocupa, donde los autores investigan su posible asociación con el gen BLK. Además de describir una nueva asociación genética con esta enfermedad, los autores encuentran que polimorfismos de este gen se encuentran asociados a subgrupos de la enfermedad, ayudando a una mejor clasificación molecular de la entidad. Los datos presentados a cerca de niveles de expresión, en función del genotipo de los pacientes para BLK, proporciona pistas sobre el papel, aun no determinado, de este gen en las células B como su implicación en las rutas de señalización del BCR y NFκB.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román

Unidad de Colagenosis e Hipertensión pulmonar. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR DE INTERLEUQUINA 23 COMO MARCADORES GENÉTICOS DE HAP EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Agarwal SK, Gourh P, Shete S, et al. *J Rheumatol* 2009; 36:2715-23.

La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con esclerosis sistémica, (ES) registrada en diferentes series es de aproximadamente un 10-20 % (16 % en nuestra propia experiencia). Ello justifica la realización de programas de detección precoz de HAP en estos pacientes. La realización anual de estudios eco-Doppler, en los asintomáticos, es el método habitualmente elegido. Este método, complementado cuando, la sospecha clínica lo justifica, con ecocardiografía de esfuerzo e, incluso, en pacientes con presiones sistólicas moderadamente elevadas, la realización de cateterismo cardiaco derecho en caso de que estén mínimamente sintomáticos.

Sabemos, no obstante, que el carácter “precoz” del diagnóstico establecido con esta sistemática es tan sólo relativo. Cuando, mediante ecocardiografía, ponemos

en evidencia un incremento de la PAP, la enfermedad lleva ya un largo periodo de desarrollo silente (incluso desde el punto de vista de las alteraciones hemodinámicas detectadas por eco-Doppler). A pesar de ello es importante llegar a un diagnóstico, si no realmente precoz, sí lo más precoz posible para lo que es útil recurrir a determinadas “pistas”

Se han descrito, como comentamos en otra parte de este mismo número de Cuadernos, diferentes marcadores que indican un mayor riesgo de desarrollo de HAP en pacientes con ES. Entre ellos, una disminución de la difusión de CO (DLCO%) desproporcionada con la capacidad vital forzada (CVF), la variante limitada de la enfermedad, la situación de posmenopausia, determinados marcadores del complejo mayor de histocompatibilidad, elevación de NT-proBNP, o presencia de complejos plasmina-a-inhibidor o de anticuerpos anti-U3-RNP o anti-B23. Por otra parte la presencia de anticuerpos anti-Scl70 se considera factor de protección (aunque, paradójicamente, se ha comunicado que este marcador actúa como factor de riesgo de HAP en aquellos individuos, que lo poseen sin estar afectados de ES).

En el artículo que comentamos, Agarwal et al estudian una posible asociación entre polimorfismos del receptor para interleuquina 23 (IL3-R) y el riesgo de desarrollar HAP en una larga serie de individuos con ES (1.402; 700 con ES difusa [ESD] y 595 con ES limitada [ESL]). El grupo control consta de 698 individuos. Entre los pacientes, 341 (24%) eran positivos para anticuerpos anticentrómero (ACA), 256 (18%) para anticuerpos anti-topoisomerasa I (ATA) y 291 (19%) para anticuerpos anti-RNA polimerasa III (ARA). En todos se valoró la frecuencia de determinados polimorfismos (entre 9 estudiados) del citado receptor. Comprueban una asociación positiva entre el los polimorfismos rs11209026 (variante Arg381Gln) [1] y rs11465804 [2] y determinadas características clínicas e inmunológicas de estos pacientes. Concretamente, el polimorfismo [1], tras corrección por comparación múltiple, se asocia de forma estadística (genotipo homocigótico GG) con el riesgo de padecer ESD pero sólo con los que son positivos para ATA (en comparación con controles). No se observó correlación con la forma de ESL (ATA positivos o ARA positivos).

Para [2] se observó una correlación positiva (homocigotos TT) con la presencia de ES (con positividad o no de ATA) e, igual que en el caso anterior, no hubo asociación con ESL (ATA o ARA positivos). Por otra parte, ambos polimorfismos se asociaban negativamente con el riesgo de padecer HAP (tanto mediante análisis genotípico como alélico). Este efecto protector fue independiente de edad, sexo o presencia de autoanticuerpos característicos de ES (ACA, ATA, ARA).

Anteriormente ya se comunicó una posible asociación entre ES e IL-23 (que está aumentada en estos pacientes). La subpoblación de linfocitos T17 (cuya expansión es estimulada por IL-23 y, a su vez, son productores de IL-17) da lugar a un incremento de la producción de IL-17 en pacientes con ES. Se supone por tanto un papel de IL-17, IL-23 y linfocitos T17 en la patogenia de la ES. Sin embargo, las relaciones de IL-13 e IL-23 con la HAP son menos claras, ya que estas citoquinas no es-

tán elevadas en ellos (aunque si los niveles de IL-6 y de TGF β , ambos estimulantes de la diferenciación de células CD4+ "naive" en T-17). Se ha especulado también acerca de una posible interrelación entre IL-23 e IL-17 con la síntesis de NO, endotelina y prostaglandina-E pero los resultados son poco claros.

En el estudio que comentamos, las asociaciones negativas de los citados polimorfismos con el desarrollo de HAP en pacientes con ES sólo resultaron válidas para el subgrupo de pacientes caucásicos americanos (698 individuos) pero no para afroamericanos (201) ni hispanos (139). Suponen los autores que esto se debe a diferencias de distintos condicionantes genéticos en estos grupos.

COMENTARIOS

Se ha comunicado previamente asociación entre polimorfismos de IL-23 con diferentes procesos autoinmunes (esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal fundamentalmente).

En España, un mismo grupo ha estudiado las relaciones de diferentes polimorfismos de IL-23 con la posible susceptibilidad a sufrir lupus eritematoso, artritis reumatoide o ES sin obtener ningún resultado positivo mientras que sí han detectado asociación con el riesgo de padecer espondilitis anquilosante. En el caso concreto de la ES, aunque no se analizó la relación con el desarrollo de HAP, la asociación con el riesgo de padecer ES fue nula (Rueda B, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:253-6)

Sea cual sea el significado patogénico de estos mediadores, desde el punto de vista práctico las variantes de IL23R como factor protector frente al desarrollo de HAP en paciente con ES podrían constituir un valioso marcador pronóstico. Sin embargo estos resultados no han resultado homogéneos en diferentes estudios (ni siguiera entre los distintos subgrupos valorados por Agarwall por lo que debemos ser prudentes en su interpretación.

RESÚMENES

de comunicaciones y pósteres del IV Congreso de la AADEA

INICIO DE RITUXIMAB TRAS UN FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE

MACIAS FERNANDEZ, INMACULADA; CHOZAS CANDANEDO, NICOLAS; MEDINA VARO, FERMIN; FERNANDEZ RODRIGUEZ, ANTONIA MARIA; GARCIA PEREZ, SERGIO.

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR. CADIZ

Mujer de 60 años de edad, con ARTRITIS REUMATOIDE FACTOR REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CITRULINADOS POSITIVOS diagnosticada en el año 1999, habiendo realizado tratamiento con metotrexato a dosis habituales, al que se añade salazopirina en agosto 2004, por ineficacia de la monoterapia con metotrexate y, a los que se le asocia tratamiento con Adalimumab en noviembre de 2005, tras despistaje de tuberculosis latente, logrando mejoría clínico-biológica. Tras 2 meses de tratamiento combinado metotrexate (10mg semanales) y adalimumab (40 mg quincenales) y sin tomar corticoides ni AINEs ni salazopyrina (que fue retirada por mejoría, al mes del inicio de la terapia biológica), la paciente acude al servicio de urgencias por un cuadro de malestar general, decaimiento, anorexia y disminución de la diuresis de 3 días de evolución, sin constatar fiebre ni otra clínica que sugiriese proceso infeccioso previo. En la analítica que se le realiza se constata una in-

suficiencia renal (! creatinina de 4,3 mg/dl), sistémico de orina con cilindros y células del túbulo renal y osmolaridad baja. Evolucionó a un cuadro de fracaso renal agudo. Tras descartar toma de agentes antibióticos nefrotóxicos, antimicóticos, contrastes yodados previos, cuadro infeccioso, deshidratación,... se interrumpe la terapia con metotrexate y adalimumab y se instaura tratamiento sintomático para prevenir las complicaciones potencialmente mortales de la insuficiencia renal aguda. Se solicita estudio complementario analítico completo con autoinmunidad (ANA, ANCA,...), anticuerpos antifosfolípidos,... que fueron negativos y se realiza biopsia renal que muestra unos hallazgos compatibles con una necrosis tubular aguda. La evolución en los días siguientes a su ingreso fue favorable, no precisó diálisis y sí dosis bajas de esteroides para controlar la actividad articular. A las 2 semanas, la función renal había vuelto a la normalidad.

A los 6 meses y estando únicamente en tratamiento con corticoides a dosis bajas y bifosfonatos, comienza con reactivación de su poliartritis, por lo que se decide reiniciar tratamiento con metotrexate a dosis de 15 mg semanales y añadir posteriormente, por no lograr objetivo terapéutico, Rituximab (1 gr quincenales con ciclos cada 6-8 meses). Actualmente la paciente se encuentra en remisión clínico biológica. Mantiene 10 mg semanales de metotrexate y dosis bajas de

corticoides. La función renal es rigurosamente normal.

Se han descrito casos en la literatura de glomerulonefritis necrotizante asociadas a ANCA en pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab y también La relación causal entre estos agentes y el ___F___ con los otros agentes anti desarrollo de la vasculitis se basa en el corto periodo de tiempo entre el inicio de la terapia y el comienzo de los síntomas y la favorable respuesta a la discontinuación del agente. En nuestro caso no se identificaron autoanticuerpos y tampoco se logró encontrar otra causa que no fuese la terapia biológica.

INICIO DE RITUXIMAB TRAS UNA INFECCION PROTESICA EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADA PREVIAMENTE CON ANTI TNF

MACIAS FERNÁNDEZ, INMACULADA; MEDINA VARO, FERMIN; CHOZAS CANDANEDO, NICOLAS; FERNANDEZ RODRIGUEZ, ANTONIA MARIA; GARCIA PEREZ, SERGIO.

Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz).

Mujer de 54 años de edad, con ARTRITIS REUMATOIDE FACTOR REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDOS CITRULINADOS POSITIVOS diagnosticada en el año 1990, habiendo realizado tratamiento con sales de oro

orales y parenterales, metotrexato y, desde Junio del 2002, leflunomida, al que se le asocia en Agosto con Adalimumab. Además portaba prótesis total del 2007, tratamiento anti TNFalfa de rodilla derecha desde el año 2002. Tras 2 meses de tratamiento combinado leflunomida y adalimumab, inicia cuadro súbito de fiebre, dolor y tumefacción de la rodilla derecha (protésica), constatándose la existencia de infección por Staphylococcus epidermidis resistente a oxacilinas. Se realiza tratamiento antibiótico según antibiograma y pautas habituales, procediéndose a retirada del material protésico con nueva intervención posteriormente e implante de nueva prótesis total articular. A los 2 meses de la reintervención inicia cuadro poliartritico que no se controla con dosis bajas de corticoides y AINEs que había realizado hasta el momento, por lo que se decide reintroducir el tratamiento inmunomodulador con metotrexate y, a los 3 meses, tras no lograr el objetivo terapéutico, decidimos añadir terapia biológica con Rituximab (1 gr quincenales con ciclos cada 6-8 meses). Actualmente la paciente se encuentra en remisión clínica biológica. Mantiene 10 mg semanales de metotrexate y dosis bajas de corticoides.

La presencia de una infección activa, sistémica o localizada, constituye una contraindicación absoluta para el inicio de terapia biológica. El antecedente de infección en una prótesis articular que no ha sido retirada es una contraindicación para el tratamiento biológico, por lo que, en estos casos, antes de iniciar terapia biológica se debe realizar cirugía con eliminación radical de la infección, y si está indicado, reemplazo protésico.

NUESTRA EXPERIENCIA EN EL USO DE BOSENTÁN COMO TRATAMIENTO DEL FENÓMENO DE RAYNAUD (FR) GRAVE EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES (EA)

Valiente De Santis, L; Chavez Pelaez, M; Sobrino Diaz, B; Perez de Pedro, I; García Fernandez, C; De Ramón Garrido, E y Camps García, MT.
Hospital Regional Carlos Haya (Málaga)

OBJETIVOS: Describir los casos de FR grave, secundario a EA tratados con Bosentán ante el fracaso de la terapia convencional.

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo y prospectivo de los casos de FR grave tratados con Bosentán. Se analizan variables demográficas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y de resultado. El FR fue medido por la presencia de dolor isquémico (DI) refractario y/o presencia de úlceras en dos periodos de tiempo tras el tratamiento con bosentán, a las 4-6 semanas y a los 3-6 meses. Para el estudio estadístico utilizamos el paquete estadístico SPSS 15.0.

RESULTADOS: Pacientes incluidos 15. Los 15 presentaban DI intenso y 11 además tenían úlceras. El 87% eran mujeres. La edad media: 53 años. El tiempo medio de evolución del FR: 12,2 años \pm 2,4. Las enfermedades de base fueron: CREST (60%); esclerodermia sistémica difusa (20%); presclerodermia (13%) y Síndrome Sjögren Primario (7%). Los ANA fueron positivos en el 100%. 54% patrón anticentromero, 20% anti Scl70, 13% RNP y 13% (-). Todos los pacientes estaban siendo tratados previamente con vasodilatadores convencionales, además el 50% recibía AAS, y un 27% recibió tratamiento con PG IV en su evolución. La dosis de inicio fue de 62,5 mg/12 h durante un mes y luego 125 mg/12 h. En el 1º periodo, el 73% había mejorado del DI, el 27% no obtuvo mejoría. Las úlceras mejoraron en el 63%, cicatrizaron por completo en el 9% y no mejoraron en el 27%; ningún paciente tuvo nuevas úlceras en este periodo. En el segundo periodo (3 a 6 meses), en el 27% había desaparecido por completo el DI, manteniéndose una mejoría aun mas ostensible en el 40%, siguiendo sin respuesta el 27%. En el grupo de las úlceras la cicatrización aumentó al 46%, seguían sin responder un 27%, el resto mejoraron y en 1 solo paciente (9%) aparecieron nuevas úlceras. De los 3 pacientes no respondedores, 2 pertenecían al grupo de anti Scl 70+. El tratamiento con bosentan nos permitió suspender los otros vasodilatadores y solo un paciente no respondedor precisó hospitalización para amputación de un dedo. Mediante exploración observamos que el 75% de los pacientes había mejorado la funcionalidad de la

mano al ejercicio. No hubo ningún efecto adverso al tratamiento.

CONCLUSIONES: En nuestra corta experiencia observamos que el Bosentan puede ser un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento del FR grave obteniendo disminución del dolor isquémico y cicatrización de las úlceras, fundamentalmente a partir de las 12 semanas de tratamiento. Todo ello hace que el paciente necesite menos fármacos para su control y aumente su calidad de vida.

INCIDENCIA DE CÁNCER EN UNA COHORTE MALAGUEÑA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Hidalgo Conde, Ana María Fernández-Nebro, Antonio; Álvarez Pérez, Martina; García Portales, Rosa; Pérez Villa, Lidia; de Haro Liger, Manuel; Abarca-Costalago, Manuel; Valera Cortes, Alfonso; González-Santos, Pedro
Hospital Clínico Virgen de la Victoria

OBJETIVO: Conocer la incidencia y prevalencia de cáncer en una cohorte de lupus eritematoso sistémico (LES) e identificar los factores de riesgo asociados. Pacientes y métodos: Estudio de cohorte dinámica de LES (noviembre/1989 a diciembre/2006) en un centro de tercer nivel. Control externo: Registro de Tumores del mismo hospital. Las tasas de incidencias estandarizadas (SIR) se calcularon por método indirecto. Los factores asociados con la incidencia de cáncer se analizaron mediante regresión logística múltiple. Resultados: 175 pacientes con LES según la ACR (90% mujeres) seguidos durante 1.370,5 pacientes-año. La mayoría tenían menos de 40 años, 75% estaban en seguimiento en el momento del análisis. 14 (8%) fallecieron, todas mujeres, principalmente de eventos cardiovasculares. Ninguna falleció por tumor maligno. Observamos 35 tumores en 38 pacientes, 10 antes del LES y 25 después. Entre estos últimos, 20 fueron benignos y 5 malignos. Todos ocurrieron en mujeres. Tasa de tumores benignos tras el diagnóstico de lupus fue de 14,6/1.000 pacientes-año (IC 95%: 8,9-22,5), el más frecuente el mioma uterino. La tasa de incidencia de tumores malignos fue de 3,6/1.000 pacientes-año (IC 95%: 1,5-8,8), el

más frecuente el de mama. Registro de tumores de nuestro hospital: 2.654 cánceres en 2.527.047 pacientes-año, lo que supuso una tasa de incidencia cruda de casos esperados de 1,05/1.000 personas-año (IC 95%: 1,01 a 1,09) y una SIR cruda fue de 3,5 (IC 95%: 1,5-7,9) y combinada (test de Mantel-Haenszel, $p=0,0772$) de 3,6 (IC 95%: 1,5-8,6). En las mujeres más jóvenes (<40 años), la SIR fue de 10,4 (IC 95%: 3,4-31,9). Los factores de riesgo de cáncer identificados en el análisis multivariante fueron: VSG media [HR por cada 10 mm/h 1,4 (IC 95%: 1,1 - 1,7); $p=0,002$] y trombosis [HR 6,9 (IC 95%: 1,49 - 41,2); $p=0,035$], particularmente del territorio arterial [HR 8,6 (IC 95%: 1,4 - 51,7); $p=0,018$]. Conclusiones: La incidencia de cáncer en nuestra cohorte de LES es casi 4 veces superior a la observada en una población sin lupus. El cáncer más frecuente tras el diagnóstico de lupus es el cáncer de mama. Los factores de riesgo que se asocian con cáncer son la VSG media y la presencia de trombosis.

SÍNDROME DE SJÖGREN Y EMBARAZO

R. Ríos Fernández, M. Cruz Martínez, A. Vizcaino Martínez, N. Ortego Centeno, J.L. Callejas Rubio, MS Quezada Rojas
Hospital Universitario San Cecilio

OBJETIVO: Describir las características del embarazo y resultados perinatales en mujeres con síndrome de Sjögren (SS).

Material y métodos: 3 mujeres con SS y embarazo (1 dos embarazos), durante el período 2006-2009. Método descriptivo.

RESULTADOS:

Caso 1: 32 años. G2T1. Presenta lupus. Ac SS-A y SS-B positivos. No brotes durante el embarazo. Gestación normoevolutiva. No signos de bloqueo cardíaco congénito (BCC). No tratamiento por su patología. En semana de gestación (SG) 41 se induce el parto por embarazo en vías de prolongación, terminación mediante cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal. Nace una niña de 3660 g y Apgar 9-10.

Caso 2: 29 años. G1. Antecedentes personales: anticuerpos anticardiolipina (ACA) en algunas

ocasiones y vasculitis. Ac SS-A negativo. Tratamiento durante el embarazo: ácido acetil-salicílico (AAS) 100 mg/día y Enoxaparina 40/día. El embarazo cursa con metrorragia en todos los trimestres sin conseguir precisar origen (no se aprecian imágenes de desprendimiento, ni placenta previa). Presenta hipertensión al final del embarazo. Ambas situaciones hacen que se indique inducción médica del parto en SG 38, terminando espontáneamente y naciendo una niña de 3010 g y Apgar 9-10.

Caso 3: (2º embarazo del caso 2): 30 años. G2P1. Ac SS-A negativo. Tratamiento: ácido acetil-salicílico (AAS) 100 mg/día y Bemiparina 3500/día. El embarazo cursa con metrorragia en todos los trimestres sin conseguir precisar origen, igual que en el primer embarazo. Al llegar a término (SG 37), se decide por este motivo terminación de la gestación mediante inducción médica que termina espontáneamente, naciendo una niña de 3300 g y Apgar 9-10.

Caso 4: 33 años. G1. Antecedentes personales: lupus, crioglobulinemia y neumopatía intersticial difusa. Ac SS-A positivos. Tratamiento: prednisona 5mg/día y dolquine 200mg/día. No brotes durante el embarazo. No signos de BCC. Embarazo normoevolutivo hasta llegar a término donde se produce oligoamnios, motivo de inducción médica, terminando mediante cesárea por fracaso de inducción, naciendo un niño de 3520g y Apgar 9-10.

CONCLUSIONES: No hemos tenido resultados perinatales adversos (abortos, muerte fetal), a pesar de que dos embarazos cursaron con metrorragia. No ha habido ningún caso de BCC. Sólo un caso de hipertensión arterial con buen resultado.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE UNA COHORTE MALAGUEÑA DE PACIENTES CON LUPUS ERYTEMATOSO SISTÉMICO

Hidalgo Conde, A; Fernández-Nebro, A; García-Portales, R; de Haro-Liger, M; Abarca-Costalago, M; Valera Cortes, A.; González-Santos, P.
Departamento de Medicina, Sección de Reumatología, Universidad de Málaga. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.

OBJETIVO: Conocer las características epidemiológicas y clínicas de una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Pacientes y métodos: inclusión de pacientes con LES desde noviembre/1989 a diciembre/2006. Se recogieron variables como datos personales y datos relacionados con la enfermedad. Se realizó una evaluación en la primera visita y durante el seguimiento. Resultados: Se incluyeron 175 pacientes con LES según la ACR (90% mujeres) seguidos durante 1.370,5 pacientes-año. La edad media en última revisión fue de 39 ± 13 años (rango, 15 - 75), la edad de inicio fue 31 ± 12 años (rango, 10-67) y la de diagnóstico 34 ± 12 años (rango, 11 - 65). La mayoría de los pacientes tenían menos de 40 años y el 75% estaban en seguimiento en el momento del análisis. Las pérdidas fueron tan sólo del 17%, la mayor parte de ellos hombres ($p=0,018$). Las manifestaciones clínicas acumuladas más frecuentes fueron artritis (73%) y aftas orales (67%); las menos frecuentes fueron el LECSA, la miopatía y las trombosis arteriales. El 13% de pacientes tenían criterios de síndrome antifosfolipídico. Manifestaciones analíticas autoinmunes acumuladas, la linfopenia fue la manifestación hematológica más frecuente (77%), todos los pacientes presentaron ANA positivo en algún momento de su enfermedad y un 65% tenían además DNA positivo. Del resto de los autoanticuerpos, el anti-ro fue el más frecuente (44%). Casi la mitad de los pacientes tenían anticuerpos anti-antifosfolipídicos y tan sólo un 15% tenían anticoagulante lúpico positivo. Los pacientes tuvieron al momento del protocolo un SLEDAI con actividad baja-media [2 ± 4 (rango, 0 - 18)], sin encontrar diferencias entre sexos. La mayoría de los pacientes tenían un SLICC menor o igual a 2 y una enfermedad leve o moderada. Los hombres presentaron una enfermedad más grave aunque sin alcanzar diferencias significativas (41% vs. 27%, $p=0,226$). Los tratamientos más utilizados fueron los AINE (86%), la cloroquina (87%) y esteroides (85%). Los hombres recibieron con mayor frecuencia pulsoterapia de esteroides (35% vs. 13%; $p=0,007$) y ciclofosfamida en bolos (41% vs. 14%; $p=0,012$). Catorce pacientes (8%) falle-

cieron, todas mujeres, siendo la causa más frecuente los eventos cardiovasculares. Conclusiones: Nuestros pacientes con LES tienen unas características demográficas, clínica.

ASSOCIATION OF THE C8ORF13-BLK REGION WITH SYSTEMIC SCLEROSIS IN NORTH-AMERICAN AND EUROPEAN POPULATIONS

Martin Ezequiel¹, Gourh Pravitt², Agarwal K. Sandeep², Divecha Dipal², Rueda Blanca¹, Bunting Haley², Assassi Shervin², Paz Gene², Shete Sanjay³, McNearney Terry⁴, Draeger Hilda⁵, Reveille John D.², Radstake T.R.D.J.⁶, Simeon Carmen P.⁷, Rodriguez Luis⁸, Vicente Esther⁹, Gonzalez-Gay Miguel A.¹⁰, Mayes Maureen D.², Tan Filemon K. 2, Martin Javier¹, Arnett Frank C.²

1 Instituto de Parasitología y Biomedicina, CSIC, Granada, Spain; 2 Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, Department of Internal Medicine, University of Texas Health Science Center at Houston (UTHSC-H), Houston, TX, USA; 3 Department of Epidemiology, Division of Cancer Prevention and Population Sciences, The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; 4 University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, TX, USA; 5 University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA; 6 Dept of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands; 7 Dept of Internal Medicine, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain; 8 Dept of Rheumatology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; 9 Dept of Rheumatology, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain; 10 Dept of Rheumatology, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain.

OBJECTIVE: Genetic studies in the systemic sclerosis (SSc), an autoimmune disease that clinically manifests with dermal and internal organ fibrosis and small vessel vasculopathy, have identified multiple susceptibility genes including HLA-class II, PTPN22, IRF5, and STAT4 which have also been associated with other autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE). These data suggest that there are common autoimmune disease susceptibility genes. The current report sought to determine if polymorphisms in the C8orf13-BLK region (chromosome 8p23.1-B lymphoid tyrosine kinase), which is associated with SLE, are associated also with SSc.

METHODS: Two variants in the C8orf13-BLK region (rs13277113 & rs2736340) were tested for association with 1050 SSc cases and 694 controls of North Americans of European descent and replicated in a second series 589 SSc cases and 722 controls from Spain.

RESULTS: The 'T' allele at rs2736340 variant was associated with SSc in both the U.S. and Spanish case-control series ($P = 6.8 \times 10^{-5}$, OR 1.27, 95% CI 1.1-1.4). The 'A' allele at rs13277113 variant was associated with SSc in the U.S. series only ($P = 3.6 \times 10^{-4}$, OR 1.32, 95% CI 1.1-1.6) and was significant in the combined analyses of the two series ($P = 2.0 \times 10^{-3}$; OR 1.20, 95% CI 1.1-1.3). Both variants demonstrated an association with the anti-centromere antibody ($P = 2.2 \times 10^{-6}$ and $P = 5.5 \times 10^{-4}$, respectively) and limited SSc ($P = 3.3 \times 10^{-5}$ and $P = 2.9 \times 10^{-3}$, respectively) in the combined analysis. Peripheral blood gene expression profiles suggest that B-cell receptor and NFκB signaling are dysregulated based on the risk haplotype of these variants.

CONCLUSION: We identify and replicate the association of the C8orf13-BLK region as a novel susceptibility factor for SSc, placing it in the category of common autoimmune disease susceptibility genes.

GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN SYSTEMIC SCLEROSIS IDENTIFIES NOVEL SUSCEPTIBILITY LOCI

Timothy R.D.J. Radstake^{1*}, Olga Gorlova^{2*}, Blanca Rueda^{3*}, Jose-Ezequiel Martin^{3*}, Behrooz Alizadeh⁴, Rogelio Palomino-Morales³, Marieke J. Coenen⁵, Madelon C. Vonk¹, Alexandre E. Voskuyl⁶, Annet J. Schuerwegh⁷, Jasper C. Broen¹, Piet L.C.M. van Riel¹, Ruben van 't Slot⁴, Annet Italiaander⁴, Roel A. Ophoff^{4,8}, G Riemekasten⁹, Hunzelmann¹⁰, Carmen P. Simeon¹¹, Norberto Ortego-Centeno¹², Miguel A. González-Gay¹³, María F. González-Escribano¹⁴, Spanish Scleroderma Group, Paolo Airo¹⁵, Jaap van Laar¹⁶, Ariane Herrick¹⁷, Jane Worthington¹⁷, Roger Hesselstrand¹⁸, Vanessa Smith¹⁹, Filip De keyser¹⁹, Frédéric A. Houssia²⁰, Marie van Thuyne²⁰, Meng May Chee²¹, Radjan Madhok²¹, Paul Shiels²¹, Rene Westhovens²², Alexander Kreuter²³, Stefan Höxtermann²³, Hans Kiener²⁴, Elfride de Baere²⁵,

Torsten Witte²⁶, Leonid Padykov²⁷, Lars Klareskog²⁷, Lorenzo Beretta²⁸, Rafaella Scorza²⁸, Benedict A. Lie²⁹, Øyvind Palm²⁹, Patricia Carreira³⁰, John Varga³¹, Monique Hinchcliff³¹, Peter Gregers¹, en³², Annette T. Lee³², Jun Ying², Young-hun Han², Shih-Feng Weng², Christopher I. Amos², Fredrick M. Wigley³³, Laura Hummers³³, J. Lee Nelson³⁴, Sandeep K. Agarwal³⁵, Shervin Assassi³⁵, Pravitt Gourh³⁵, Filemon K. Tan³⁵, Bobby P.C. Koelmann^{4*}, Frank C Arnett^{35*}, Javier Martin^{3*}, and Maureen D. Mayes^{35*}.

1Radboud University Nijmegen Medical Center, Department of Rheumatology, The Netherlands. 2Department of Epidemiology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, 3Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Granada, Spain. 4Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, The Netherlands. 5Radboud University Nijmegen Medical Center, Department of Human Genetics, The Netherlands. 6Department of Rheumatology, VU University Medical Centre, Netherlands. 7Department of Rheumatology, University of Leiden, The Netherlands. 8UCLA Center for Neurobehavioral Genetics, Los Angeles, California. 9Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital, Berlin, Germany. 10Department of Dermatology, University of Cologne, Germany. 11Servicio de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain. 12Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain. 13Servicio de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain. 14Servicio de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. 15University of Brescia, Italy, 16University of Newcastle, United Kingdom, 17University of Manchester, United Kingdom. 18University of Lund, Sweden. 19University of Ghent, Belgium. 20University of Brussels, Belgium, 21University of Glasgow, United Kingdom. 22University of Leuven, Belgium, 23Ruhr University of Bochum, Germany. 24University of Vienna, Austria, 25Department of Genetics, University of Ghent, Belgium, 26University of Hannover, Hannover, Germany, 27Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 28University of Milan, Italy, 29The national hospital, University of Oslo, Norway, 30Hospital 12 de Octubre, Madrid, 31Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL USA, 32Feinstein Institute of Medical Research, Manhasset, NY, USA. 33Johns Hopkins University Medical Center, Baltimore, MD, USA. 34Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA. 35The University of Texas Health Science Center-Houston, Houston, TX, USA.

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs that leads to profound disability and premature death. To identify novel SSc susceptibility loci we conducted the first genome wide association study (GWAS) in a population of Caucasian ancestry including a total of 2296 SSc patients and 5171 controls. Analysis of 279,621 autosomal single nucleotide polymorphisms (SNPs) revealed novel SSc susceptibility loci at CD247 (1q22-23; rs2056626, $P=2.09 \times 10^{-7}$), CDH7 (18q22; rs10515998, $P=2.25 \times 10^{-7}$) and EXOC2/IRF4 (6p25; rs4959270, $P=1.23 \times 10^{-7}$). A replication phase in an independent Caucasian case control set (2753 SSc patients/4569 controls) confirmed the association of CD247 (rs2056626, $P=3.39 \times 10^{-9}$ in the combined analysis). Additionally, we confirm and firmly establish the role of MHC (2.31×10^{-18}), IRF5 ($P=1.86 \times 10^{-13}$) and STAT4 ($P=3.37 \times 10^{-9}$) gene regions as SSc genetic risk factors.

A REPLICATION STUDY CONFIRMS THE INFLUENCE OF MIF POLYMORPHISMS IN THE CLINICAL EXPRESSION OF SCLERODERMA

Bossini-Castillo L1, Simeon C2, Ortego-Centeno N3, López-Nevot MA4, Valero F4, Camps MT5, Navarrete N6, González-Escribano MF7, Vicente-Rabaneda E8, Rodríguez L9, Tolosa C10, Román-Ibarra JA11, Gómez-Gracia I12, Carreira P13, García-Hernández FJ14, Castellví I15, Gallego M16, Espinosa G14, Fernández-Nebro A17, Follonosa V2, García de la Peña P18, Pros A19, Gonzalez-Gay MA20, Martín J1* and Rueda B1*.

1 Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Granada, Spain. 2 Servicio de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain. 3 Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain. 4 Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain. 5 Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos-Haya, Málaga, Spain. 6 Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. 7 Servicio de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. 8 Servicio de Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain. 9 Servicio de Reumatología, Hospital Clínico

San Carlos, Madrid, Spain. 10 Servicio de Medicina Interna, Hospital Part Tauli, Sabadell, Spain. 11 Servicio de Reumatología, Hospital del Doctor Peset Aleixandre, Valencia, Spain. 12 Servicio de Reumatología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. 13 Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. 14 Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. 15 Servicio de Reumatología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain. 16 Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de Asturias, Oviedo, Spain. 17 Servicio de Reumatología, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain. 18 Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. 19 Servicio de Reumatología, Hospital Del Mar, Barcelona, Spain. 20 Servicio de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain.

BACKGROUND: In this work we conducted a replication study to confirm whether MIF promoter polymorphisms, -173 SNP and -794 CATTn microsatellite are associated with SSc susceptibility or specific SSc phenotype.

MATERIAL AND METHODS: The analysed cohort comprised of 825 SSc patients and 887 healthy controls from a Spanish population of Caucasian ancestry. The -173 genetic variant was genotyped using Taqman 5' allelic discrimination assay and -794 CATTn alleles were discriminated by a PCR-fluorescent method.

RESULTS: First we conducted a case-control study that revealed an association of the MIF -173°C allele with dcSSc susceptibility ($P=0.01$, OR 1.46 95% CI 1.09-1.94). In consistence with this observation, the frequency of the -173°C allele was also increased in anti-Scl70+ SSc patients ($P=0.02$, OR 1.48 95% CI 1.06-2.06). These findings were complemented with an haplotype analysis that showed evidence of association of MIF -173C / CATT7 haplotype with dcSSc ($P<0.01$, OR 1.86 95% CI 1.23-2.82).

CONCLUSION: Our results confirm the association of MIF promoter polymorphisms with SSc, specifically for dcSSc and anti-Scl70+ subgroup of patients.

ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PTPN22 GENE POLYMORPHISMS IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Diaz-Gallo LM1, Gourh P2, Broen J3, Simeon C4, Follonosa V4, Ortego-Centeno N5, Vonk MC3, Coenen M6, Riemekasten G7, Hunzelmann N8, A. Kreuter, Hesselstrand R9, Tan FK2, Reveille JD2, Assassi S2, García-Hernández FJ10, Carreira P11, Camps M12, Fernández-Nebro A13, Garcia de la Peña P14, Nearney T15, Hilda D16, González-Gay MA17, Airo P18, Beretta L19, Scorza R19, Herrick A20, Worthington J20, Chee M, Shiels P, Pros A21, Gómez-Gracia I22, Trapiella L23, Espinosa G24, Castellví I25, Witte T26 Mayes MD2, Radstake TRDJ3 Arnett FC2, Martin J1 and Rueda B1.

1 Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra CSIC, Granada, Spain. 2 The University of Texas Health Science Center at Houston Medical School, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology and Clinical Immunology. 3 Department of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. 4 Servicio de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain. 5 Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain. 6 Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. 7 Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital, Berlin, Germany. 8 Department of Dermatology, University of Cologne, Germany. 9 Department of Rheumatology, Lund University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden. 10 Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. 11 Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. 12 Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain. 13 Servicio de Reumatología, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain. 14 Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain. 15 University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas, USA. 16 The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA. 17 Servicio de Reumatología, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain. 18 Servizio di Reumatologia ed Immunologia Clinica Spedali Civili, Brescia, Italy. 19 Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, University of Milan, Milan, Italy. 20 Rheumatic Diseases Centre, University of Manchester, Salford Royal NHS Foundation Trust, UK. 21 Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona, Spain. 22 Servicio de Reumatología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. 23 Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. 24 Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico, Barcelona, Spain. 25 Servicio de Reumatología, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain. 26 Hannover Medical School, Hannover, Germany.

BACKGROUND: Two functional single nucleotide polymorphisms (SNP) in the PTPN22 gene (R620W; rs24746601 and R263Q; rs33996649) have been previously associated to autoimmune diseases. The aim of the present study was to investigate for the first time the role of the rs33996649 (R263Q) and to re-evaluate the role of the rs24746601 (R620W) PTPN22 polymorphisms in the genetic predisposition to systemic sclerosis (SSc) susceptibility or clinical phenotype.

METHODS: A total of 3426 SSc patients (1999 with limited cutaneous SSc (lcSSc) and 1018 with diffuse cutaneous SSc (dcSSc)) and 3661 healthy controls from an initial case-control set of Spanish Caucasian ancestry and seven independent replication cohorts of Caucasian ancestry (Belgium, England, Germany, Italy, The Netherlands, USA and Sweden), were included in the study. Genotyping was performed using TaqMan allelic discrimination assay for the rs33996649 and rs24746601 polymorphisms in the PTPN22 gene. A meta-analysis was performed to test the overall effect of the PTPN22 gene polymorphisms in SSc

RESULTS: We observed an evidence of association of the rs24746601 T allele with SSc susceptibility according with the meta-analysis results ($P=0.023$ pooled, $OR=1.14$, 95% CI 1.01-1.28). Moreover, the rs24746601 T allele is significantly associated with anti-centromere (ACA) positive status ($P=0.01$ pooled, $OR=1.27$, 95% CI 1.1-1.5). Although we found that the rs33996649 A allele was significantly associated with SSc in the Spanish population ($P=0.02$, $OR=0.6$, 95% CI 0.4-0.9), this association was not confirmed in the meta-analysis ($P=0.26$ pooled, $OR=0.87$, 95% CI 0.7-1.1).

DESARROLLO DE TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO EN ENFERMEDAD DE CROHN TRATADA CON INMUNOSUPRESORES

Moreno Santos MA, Vacas Rama A, Mejdoubi MA, García Galindo R, Rivas Jiménez V, Moreno Vega AL
Hospital SAS Jerez de la Frontera

OBJETIVO: se desconocen los mecanismos implicados en la relación entre inmunidad, inmunosupresión farmacológica y expresión de tumores. Presentamos un caso de enfermedad de

Crohn (EC) de evolución tórpida diagnosticada en el puerperio y tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) de comportamiento inusualmente agresivo tras tratamiento con inmunosupresores. Material/método: paciente de 31 años con absceso perianal puerperal, de evolución tórpida. La biopsia mostraba signos inflamatorios propios de enfermedad de Crohn y fístula interesfintérica. Recibió esteroides, azatioprina y finalmente infliximab sin resolución del cuadro. EL TAC evidenció signos inflamatorios en meso, masa excéntrica de 10 cm en colon, infiltración grasa pericolónica y fístulización perianal interesfinteriana. Precisó hemicolectomía derecha ampliada, con diagnóstico de pseudotumor inflamatorio. Se biopsiaron la tumoración rectal y absceso con igual diagnóstico. Finalmente, se realizó amputación abdominopelvic por nueva tumoración de 8 cm. El diagnóstico definitivo fue de TMI que afectaba mesos, y pared intestinal, ulcerando la mucosa. El TMI presentó rápida progresión con sobreinfección de la masa y bacteriemia (staph., bact. y proteus). Recibió adriamicina, pero progresó con grandes masas abdominales, pulmonares, trombosis de pulmonares, v. ilíaca común y linfedema de hemicuerpo derecho. Falleció por síndrome de lisis tumoral y complicaciones tromboticas.

RESULTADOS: el TMI es una neoplasia infrecuente, probablemente sarcomatosa, de comportamiento intermedio y bajo riesgo de metástasis. La interacción entre respuesta inmune (RI) y carcinogénesis no es bien conocida y parece ser compleja. Las células del sistema inmune pueden inhibir el crecimiento tumoral y la progresión a través del reconocimiento e involución de las células tumorales. La RI también puede promover el crecimiento de células tumorales, supervivencia y angiogénesis por mecanismos inflamatorios. La inmunosupresión puede predisponer al desarrollo de cáncer. Los tumores pueden crear microambientes inmunosupresores y bloquear la RI antitumoral. Desconocemos si el tratamiento inmunosupresor pudo intervenir en el desarrollo y evolución de esta neoplasia no asociada a la EC.

HIPOVITAMINOSIS D EN PACIENTES CON LUPUS

Raquel Ríos Fernández, Concepción López Robles, Jose- Luis Callejas Rubio, Judith Ortiz Sánchez, Andrea Espigares Correa, Daniel Sánchez Cano, Norberto Ortego Centeno
Hospital Universitario San Cecilio

Introducción: Durante los últimos años se ha despertado un gran interés sobre el posible papel de la vitamina D en la patogenia y el curso de diferentes enfermedades autoinmunes.

Objetivos: Estudiar la prevalencia de déficit de vitamina D y su relación con diferentes variables clínicas y demográficas en una cohorte de pacientes con LES.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión de historias de enfermos con LES atendidos entre 01/07 y 12/09, de los que dispusiéramos de DXA y niveles de vitamina D. Otras variables analizadas fueron época del año, sexo, edad, IMC, menopausia, tabaquismo, tratamiento, SLEDAI y creatinina.

RESULTADOS: Se analizaron cincuenta y cinco pacientes (48 mujeres, 21 menopáusicas), de 46,64±13,5 años, IMC de 27,6±6,9 kg/m²; 14 fumadores, con una tiempo de evolución de la enfermedad de 99,6±76,1 meses. Treinta pacientes tomaban corticoides (4,45±6,3 mg/d); 51 antipalúdicos y 16 inmunosupresores. Treinta y seis pacientes recibían calcio y vitamina D y 16 tratamiento antirresortivo.

Cuarenta y siete pacientes mostraron valores de vitamina D <30 ng/ml y 12 <10 ng/ml. No hubo diferencias entre hombres y mujeres pre o postmenopáusicas. Los niveles de vitamina D se correlacionaron con el IMC ($r=-0,33$, $p=0.019$) y la edad ($r=-0.31$, $p=0.022$), siendo más elevados en los meses de primavera/verano.

No encontramos diferencias en los niveles de vitamina D en los pacientes que no tomaban suplementos con respecto a los que lo tomaban (23.76±20.5 ng/ml vs 22.28±19.2 ng/ml). Tampoco encontramos diferencias en función de que tomaran antipalúdicos, antirresortivos o corticoides. Los pacientes con SLEDAI más elevado mostraron niveles inferiores de vitamina D, aunque sin significación estadística.

En cuanto a la masa ósea: 22 pacientes tenían osteopenia (20 en cadera, 19 en columna) y 9 osteoporosis (2 en cadera y 2 en columna). Dos de los pacientes con osteoporosis y 14 con osteopenia estaban en tratamiento con corticoides. No encontramos correlación de los niveles de vitamina D con la DMO.

CONCLUSIONES: La prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra cohorte de pacientes con LES es muy elevada. Las dosis convencionales de suplementos son seguramente insuficientes para mantener niveles óptimos de la hormona. Es necesario realizar estudios a fin de confirmar si mantener niveles óptimos de la hormona se acompaña de menor actividad del LES.

AUTOINMUNIDAD Y ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD: ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN EL HOSPITAL DE JEREZ DURANTE 1 AÑO

Hueso Monge, Sara¹. Hernández Castellet, J. Carlos². Jiménez Arjona, Josefa¹. Campos Álvarez, Rosa².

¹ Hospital de Jerez, S^o de Medicina Interna.

² Hospital de Jerez, UGC Hematología.

OBJETIVO: Las enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido y aquellas que cursan con un anticoagulante lúpico) se relacionan con un aumento de los eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Queremos dar a conocer el impacto de dichos eventos en nuestra población y su incidencia y factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realiza estudio descriptivo tomando como muestra todas las solicitudes de estudios de hipercoagulabilidad de 2008 de nuestro hospital (329 peticiones). Se analizan el motivo de solicitud, edad y sexo, factores de riesgo asociados, resultados de pruebas coagulatvas, homocisteína, biología molecular (FVLeiden, G20210A Protrombina, C677T MTHFR) y autoinmunidad (Anticoagulante lúpico, ACAs y Anti B2Microglobulina).

RESULTADOS: De los 329 estudios realizados, en 118 (35,9%) se obtuvo algún hallazgo patológico, en 184 (55,9%) fueron normales y en 27 (8,2%) no se pudieron valorar los resultados. El

9,3% de los resultados positivos correspondieron a pruebas de autoinmunidad. A dichos pacientes se les realizó el estudio por eventos arteriales (45,5%, contemplando neurológicos, cardíacos y oculares), venosos (3,27%, por TVP en mmii y TEP), y otras causas (obstétricas, trasplante renal... 9,1%). En un caso no se conoce el motivo del estudio. El 64% de los pacientes con resultados de autoinmunidad positivos tiene algún factor de riesgo tromboembólico asociado y el 18% presentó otras alteraciones en el estudio (1 con hiperhomocisteinemia y otro con déficit de Proteína S).

CONCLUSIONES: En nuestra serie revisada, los datos obtenidos muestran un porcentaje nada desdeñable de positividad para las pruebas de autoinmunidad (9,3%). Las manifestaciones más frecuentes fueron los eventos arteriales (accidentes cerebrovasculares, cardíacos, oculares...) y en la mayoría existían factores de riesgo trombóticos asociados. Sospechar este tipo de patología en pacientes con fenómenos trombóticos de estas características, nos facilitaría el tratamiento precoz, y el menor riesgo de complicaciones.

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE FORMAS RESISTENTES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEO-MUSCULARES

Chinchilla Palomares Eduardo; García Hernández Francisco José; Montero Mateos Enrique; González Pulido Cristina; Castillo Palma María Jesús, González León Rocío; Ocaña Medina Celia; Sánchez Román Julio

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de rituximab (RTX) sobre las manifestaciones musculares y cutáneas en una serie de pacientes con MII sin respuesta favorable a otros tratamientos. Material y métodos. Estudio prospectivo abierto no controlado. Esquema de tratamiento: 4 infusiones de RTX (375 mg/m² los días 0, 7, 14 y 21), 2 de ciclofosfamida (750 mg los días 2 y 16) y glucocorticoides (deflazacort, 60 mg/día hasta un mes post-tratamiento y

posterior ajuste de dosis según evolución hasta retirada). Evaluación protocolizada basal y 1, 6 y 12 meses post-RTX. Se consideró remisión completa si retorno de alteraciones a la situación basal, y parcial si mejoría significativa pero incompleta: reducción >50% de los niveles de CK y mioglobina, aumento ≥ 1 grado en escala de fuerza muscular y reducción significativa de lesiones cutáneas. Resultados. Se trató a 17 pacientes (15 mujeres, edad media 51'3 años, tiempo medio de evolución 4'6 años, mediana de fármacos recibidos 4): 8 dermatitis omiositis (DM), 6 polimiositis (PM), 2 superposición PM-esclerodermia y 1 enfermedad mixta del tejido conectivo. La indicación de RTX se estableció por miopatía en 15 ciclos (asintomática en 2, uno tratado por púrpura trombocitopénica idiopática y otro por neumopatía intersticial), lesiones cutáneas en 2, y miopatía más lesiones cutáneas en 4. Evaluación tras 1, 6 y 12 meses en 95'2, 85'7 y 52'4% de ciclos, respectivamente, con remisión total o parcial en el 65, 100 y 63'6%, respectivamente. La fuerza mejoró en todos los pacientes y los niveles séricos de CK y mioglobina se redujeron significativamente. Se comprobó una depleción absoluta de linfocitos B en sangre periférica en todos los ciclos evaluados (18), con recuperación de los valores iniciales a los 12 meses del tratamiento. Los niveles de IgG e IgA no se modificaron significativamente, pero sí los de IgM. Cinco pacientes recayeron (mediana hasta recaída 11 meses) y 4 se trataron de nuevo con RTX, con respuesta favorable (remisión completa en 2 y parcial en 2). Se trataron 5 pacientes con anti-Jo-1 positivos (6 ciclos), con remisión total o parcial en todos 1 y 6 meses tras el tratamiento y en el 50% a los 12. Escasos efectos adversos. Conclusiones. A la luz de estos resultados y otras experiencias, estimamos que RTX es una alternativa a considerar para el tratamiento de pacientes con PM o DM resistente.

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE FORMAS RESISTENTES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS. EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS

Chinchilla Palomares Eduardo; García Hernández Francisco José; González Pulido Cristina; Montero Mateos Enrique; Castillo Palma María Jesús, Ocaña Medina Celia; González León Rocío; Sánchez Román Julio

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de rituximab (RTX) sobre las manifestaciones respiratorias en una serie de pacientes con MII sin respuesta favorable a otros tratamientos. Material y métodos. Estudio prospectivo abierto no controlado. Esquema de tratamiento: 4 infusiones de RTX (375 mg/m² los días 0, 7, 14 y 21), 2 de ciclofosfamida (750 mg los días 2 y 16) y glucocorticoides (deflazacort, 60 mg/día hasta un mes post-tratamiento y posterior ajuste de dosis según evolución hasta retirada). Evaluación protocolizada basal y 1, 6 y 12 meses post-RTX. Se consideró remisión completa si retorno de alteraciones a la situación basal, y parcial si mejoría significativa pero incompleta: reducción >50% de los niveles de CK y mioglobina, aumento ≥ 1 grado en escala de fuerza muscular y reducción significativa de lesiones cutáneas. Resultados. Se trató a 17 pacientes (15 mujeres, edad media 51'3 años, tiempo medio de evolución 4'6 años, mediana de fármacos recibidos 4): 8 dermatomiositis (DM), 6 polimiositis (PM), 2 superposición PM-esclerodermia y 1 enfermedad mixta del tejido conectivo. La indicación de RTX se estableció por miopatía en 15 ciclos (asintomática en 2, uno tratado por púrpura trombocitopénica idiopática y otro por neuropatía intersticial), lesiones cutáneas en 2, y miopatía más lesiones cutáneas en 4. Evaluación tras 1, 6 y 12 meses en 95'2, 85'7 y 52'4% de ciclos, respectivamente, con remisión total o parcial en el 65, 100 y 63'6%, respectivamente. La fuerza mejoró en todos los pacientes y los niveles séricos de CK y mioglobina se redujeron significativamente. Se comprobó una depleción absoluta de linfocitos B en sangre periférica en todos los ciclos evaluados (18), con recuperación de los valores iniciales a los 12 meses del tratamiento. Los niveles de IgG e IgA no se modificaron significativamente, pero sí los de IgM. Cinco pacientes recayeron (mediana hasta recaída 11 meses) y 4 se trataron de nuevo con RTX, con res-

puesta favorable (r! emisión completa en 2 y parcial en 2). Se trataron 5 pacientes con ant i-Jo-1 positivos (6 ciclos), con remisión total o parcial en todos 1 y 6 meses tras el tratamiento y en el 50% a los 12. Escasos efectos adversos. Conclusiones. Estos datos, junto a otros casos comunicados, sugieren la eficacia de RTX en el tratamiento de la NI asociada a las MII, y más concretamente del síndrome antisintetasa.

NIÑA CON 10 AÑOS CON DERRAME PERICARDICO SEVERO: SINDROME DE CHURG-STRAUSS

Lirola Cruz M^o José, Camacho Lovillo Marisol, Falcón Neyra Lola, Iglesias Jiménez Estíbaliz, Moruno Tirado Antonio, Delgado Pecellín Isabel.

Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. Unidad de Infectología e Inmunodeficiencia, Unidad de Cardiología, y Unidad de Respiratorio.

INTRODUCCION: El síndrome de Churg-Strauss (SCS) es una vasculitis necrotizante de pequeños-medianos vasos con granulomas extravasculares e infiltrados eosinófilos que raramente se describe en los niños, existiendo menos de 40 casos publicados en la literatura.

CASO CLINICO: Mujer de 10 años, antecedentes de rinitis y asma extrínseca desde los 6 años y sinusitis. Inapetencia y pérdida de 3 Kg de peso en los últimos 2 meses. Desde hace 3 semanas: dolor abdominal, náuseas, vómitos matutinos y plenitud postprandial; febrícula ocasional; lesiones maculo-papulares pruriginosas en palmas y plantas, lesiones nodulares dolorosas en costado izquierdo, cabeza humeral derecha, dorso de pie izquierdo y sobre 3^a y 4^a falanges de dedos de manos; parestesias en miembros inferiores; tos húmeda y fatigabilidad, con escasa tolerancia a la actividad física leve-moderada. Exploración: aceptable estado general, desnutrición, leve taquipnea, discreta hipoventilación en base izquierda, roce pericárdico, lesiones cutáneas referidas. Exámenes complementarios: eosinófilos 10090/ μ L, IgE 2169 mg/dL; PCR 31.4 mg/L, VSG 59, ANA y ANCA's negativos. Médula ósea: importante eosinofilia periférica y central. Rx tórax: cardiomegalia, aumento de densidad base izquierda. Ecocardiografía: derrame pericárdico

grande sin repercusión hemodinámica, masa de 12 por 14 mm fuera de pericardio visceral, comprimiendo aurícula izquierda. TACAR: cardiomegalia, escasos y pequeños tractos fibrosos periféricos. Biopsia cutánea: inflamación granulomatosa necrotizante con abundantes eosinófilos. RMN cardíaca (tras los bolos de corticoides): normal. Tratamiento y evolución: se comienza con corticoides en bolos 3 días, continuando con prednisona oral en dosis descendentes, hasta el momento se han administrado 5 ciclos de ciclofosfamida iv. Mejoría importante, desaparición del derrame pericárdico, desaparición progresiva de las lesiones cutáneas. Persiste sintomatología respiratoria, precisando tratamiento de mantenimiento con fluticasona asociada a salmeterol inhalados.

COMENTARIO: La presentación clínica del SCS es variable, dependiendo de la fase de la enfermedad y del uso previo de corticoides. La afectación cardíaca aparece hasta en el 50% de los pacientes, normalmente asociada a ANCA's negativos y eosinofilia importante. Aunque el grado de afectación cardíaca es variable, el 50% de las muertes de estos pacientes están directamente relacionadas con la afectación de este órgano.

ARTERITIS DE TAKAYASU. REVISIÓN DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN NUESTRO CENTRO

Villena Ruiz, M^o Ángeles; Romero Gómez, Carlos; Aguilar García, Josefa; Cotos Canca, Rafael; García de Lucas, Lola; Núñez Rodríguez, Victoria; García Alegría, Javier.

Unidad de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol.

OBJETIVO: revisar los casos de arteritis de Takayasu diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 5 años.

Material y métodos: se incluyeron 2 incidentes en un hospital general de 350 camas entre enero de 2004 y diciembre de 2008.

RESULTADOS:

Caso 1 : Mujer de 36 años ecuatoriana que presenta desde 2001 fiebre prolongada intermitente, reactantes de fase aguda y anemia

resistente al hierro. En 2004 presenta astenia, fiebre de 4 semanas y lumbalgia. Exploración física sin hallazgos. VSG 90, PCR 20, Hb 8.5 g/dl. TAC de abdomen engrosamiento de la pared de la aorta abdominal. Ecografía de TSA engrosamiento difuso circunferencial de la íntima sin estenosis. Arteriografía disminución del calibre de aorta infra-renal, estenosis leve en subclavia izquierda, tronco celíaco y arteria renal izquierda. Buena respuesta a corticoides pero con dependencia de 30-40 mg de prednisona; ausencia de respuesta con metotrexate, etanercept, leflunomida, y micofenolato en intento de ahorrar corticoides. Tratamiento compasivo con rituximab sin respuesta. Actualmente con adalimumab permite la prednisona a 20-15 mg sin anemia y ni reactantes de fase aguda. De momento sin eventos vasculares, pero con afectación vascular extensa.

Caso 2: Mujer de 17 años que consulta por fiebre, astenia, anemia y claudicación de miembros superiores. Un año antes comenzó con astenia y anemia resistente al hierro. Exploración física ausencia de pulsos radiales y soplos en ambas carótidas. PCR 0.55, VSG 8, Hb 12.7 g/dl. Eco-Doppler engrosamiento circunferencial de la pared de las carótidas. AngioTC engrosamiento de las carótidas comunes, y disminución importante de la luz. Estenosis de arterias subclavas, engrosamiento de la pared aórtica. Buena respuesta con prednisona pero se añadió metotrexate para mantener con 7,5 mg de prednisona y sin actividad.

CONCLUSIONES: la arteritis de Takayasu es poco frecuente. Suele haber un considerable retraso en el diagnóstico. Afecta a mujeres jóvenes y se presenta con síntomas y signos de inflamación sistémica asociada a signos vasculares (claudicación, soplos o ausencia de pulsos). La ecografía, TC y RMN permiten el diagnóstico. Responde bien a esteroides, el reto es mantener sin actividad con dosis poco tóxica. No se ha establecido una estrategia con inmunosupresores debiéndose individualizar el tratamiento.

POLIMIOSITIS IDIOPÁTICA PRIMARIA (SÍNDROME ANTISINTETASA) ASOCIADA A PROBABLE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: A PROPÓSITO DE UN CASO

Guerrero Barrero G., Fernández Auzmendi V., Vázquez Labrador JM, Arrebola García JD., Magro Ledesma. Departamento de Medicina Interna del Hospital Infanta Cristina, Badajoz

OBJETIVOS: El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune, que se puede manifestar por aparición de trombosis arteriales y/o venosas, pérdidas fetales recurrentes y a menudo trombocitopenia, asociados con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. El SAF puede ser primario o asociado a múltiples entidades clínicas de origen autoinmune, medicamentoso, infeccioso, trastornos linfoproliferativos y neoplásicos. Nuestro caso se trata de una Polimiositis Idiopática Primaria (PIP) asociada a un probable SAF; una asociación rara, con muy pocos casos descritos en la literatura

MÉTODOS: Un caso desde nuestra experiencia

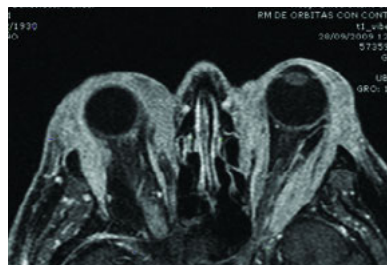
RESULTADOS: Se trata de mujer de 30 años con antecedentes personales de dos pérdidas fetales en semana 33 y 30 de gestación, fumadora, que presenta pérdida de fuerza a nivel de cintura escapular junto con entumecimiento de pies y manos. A la exploración física destacaba, debilidad en cinturas, más acusada en cintura pelviana, con dificultad para pasar de la sedestación a la bipedestación. Analíticamente elevación de enzimas musculares (CPK 4170, LDH 868, GOT 99, GPT 99. Aldolasa 58,8), y estudio inmunológico positivo para anticoagulante lúpico (débil), anticardiolipina IgM (débil), y antiJO-1. Se realizó electromiograma/electroneurograma, objetivándose alteraciones compatibles con miopatía inflamatoria. Por último se decidió biopsia muscular del deltoides cuyos datos histológicos fueron consistentes con polimiositis. En pruebas de imagen patrón intersticial bilateral de predominio basal en radiografía de tórax que se confirma en tomografía computarizada de alta resolución informada como estadio de fibrosis pulmonar en fase no muy avanzada. Se descartó enfermedad neoplásica subyacente, diagnosticándose la enferma de PIP, en este caso Síndrome Antisintetasa, asociada a probable Síndrome Antifosfolípido. Se inició tratamiento con corticoides y ácido acetil salicílico, y más tarde se asoció azatioprina, con buena evolución clínica.

CONCLUSIONES: El Síndrome Antifosfolípido puede ser primario o estar asociado a múltiples entidades clínicas, incluidas de etiología autoinmune, aunque su asociación con la PIP, en este caso Síndrome Antisintetasa, es infrecuente.

VARÓN DE 78 AÑOS CON INFLAMACIÓN ORBITARIA BILATERAL

M. Moreno Higuera, M. García Morales, R. Ríos Fernández, JL. Callejas Rubio, N. Ortego Centeno. Unidad Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

OBJETIVO: Dar a conocer un caso de linfoma del tejido linfóide asociado a las mucosas (MALT) de presentación atípica como forma de enfermedad inflamatoria orbitaria bilateral.



PACIENTE Y MÉTODOS: Varón de 78 años con enfermedad de Parkinson y gammapatía monoclonal de significado incierto. Diez meses antes fue atendido en consulta de Oftalmología por cierre incompleto palpebral bilateral y ojo rojo, atribuidos a queratitis punctata. Ante la mala evolución se realizó una TAC orbitaria evidenciándose exoftalmos, proptosis, engrosamiento palpebral y de la musculatura orbitaria bilateral e inflamación pseudotumoral con afectación de sacos lagrimales. Refería diplopía, escozor, fotofobia y dolorimiento en ambos ojos de un año de evolución. En la exploración destacaba una tumefacción palpebral de consistencia pétreo, quemosis

conjuntival y parestia del VI par bilaterales (Figura 1), esplenomegalia leve y una lesión ulcerada de 1 cm temporal derecha. Con el diagnóstico sindrómico de enfermedad inflamatoria orbitaria (EIO) se ingresó para estudio. Se realizó una RM orbitaria con contraste que informó de una masa mal definida bilateral con afectación orbitaria intra y extraconal, de músculos extrínsecos, glándulas lagrimales y párpados (Figura 2). Destacaban además, una discreta anemia normocítica y un 51% de linfocitos, VSG 88 mm/1ª hora, ANA positivos a título 1/640, anti-ENAs, anti-dsDNA, ANCA, anti-TSI, C3, C4, ECA y crioglobulinas negativos; hiperproteinemia con una banda monoclonal IgM lambda (2,7 g/dL), γ_2 microglobulina 3.8 μ g/mL y cadenas ligeras Kappa 1.08 mg/L y Lambda 4.79 mg/L en orina de 24 horas. La radiografía de tórax y la serie ósea para mieloma fueron normales. La ecografía abdominal mostró una esplenomegalia moderada. La TAC objetivo pequeñas adenopatías mediastínicas y en abdomen un engrosamiento de la pared gástrica, confirmado mediante gastroscopia, informando la biopsia una gastritis crónica activa asociada a *Helicobacter pylori*. El aspirado de médula ósea fue normal. El PET-TAC no tuvo captación extraocular. Recibió tratamiento con prednisona mejorando significativamente si bien no desapareció totalmente la inflamación orbitaria.

Resultados: Se realizó una biopsia de la conjuntiva y párpado superior del ojo derecho cuya anatomía patológica mostró hallazgos compatibles con linfoma MALT B de la zona marginal.

CONCLUSIONES: El linfoma MALT es el tumor maligno orbitario más frecuente. Dada la rareza de presentación como tumor primario es importante realizar una minuciosa investigación por su elevada asociación con enfermedad sistémica subclínica y debe tenerse en cuenta en diagnóstico diferencial de la EIO.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Morales Gómez, Rocío; Morillo Blanco, Lorena; García García, Gema; Guerrero Barrero, Gloria; Lobo Pascua, María; Arrebola Benítez, Juan de Dios; Magro Ledesma, Dolores

Hospital Infanta Cristina (Badajoz), Hospital Virgen del Puerto (Plasencia, Cáceres)

OBJETIVOS: Estudiar el síndrome de Budd-Chiari como forma de presentación de un síndrome antifosfolípido primario.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión de tema a propósito de un caso.

DISCUSIÓN: Se trata de una mujer de 26 años sin antecedentes de interés, salvo la toma de anticonceptivos orales durante 7 meses hasta hace 4 años, que acude por presentar aumento del perímetro abdominal, sin otra sintomatología asociada. En la exploración física destaca hepatomegalia no dolorosa con signos de ascitis sin otros hallazgos. Durante su ingreso se realiza paracentesis diagnóstica, obteniéndose líquido exudativo, con características de hipertensión portal. Analíticamente no presentaba alteraciones llamativas, salvo una discreta trombopenia. Se determinan serologías para virus hepatotropos siendo todas negativas. Mantoux negativo. En el estudio inmunológico: ANA + (1/160) y Ac. anticardiolipina IgG e IgM positivos y anticoagulante lúpico débilmente positivo, resto de autoanticuerpos negativos. Fue valorada por Ginecología, que descartó patología ovárica. Se realizó eco-Doppler abdominal, donde se puso de manifiesto una cava intrahepática de calibre reducido en todo su trayecto, con venas hepáticas izquierda y derecha permeables, aunque con flujos menos pulsátiles, hallazgos compatibles con Budd-Chiari. En endoscopia oral realizada se visualizan varices gástricas mínimas. Tras la instauración de tratamiento anticoagulante, la enferma evoluciona favorablemente, siendo dada de alta sin otras complicaciones de su enfermedad con el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario y síndrome de Budd-Chiari.

CONCLUSIONES: Ante un líquido ascítico compatible con hipertensión portal, debemos establecer un diagnóstico diferencial entre causas intrahepáticas, de las cuales la más frecuente es la cirrosis hepática, y causas extrahepáticas como el síndrome de Budd-Chiari y otros procesos obstructivos de la porta.

En nuestro caso, el eco-Doppler dio el diagnóstico, iniciándose estudio etiológico del síndrome de Budd-Chiari, encuadrándolo dentro de un síndrome antifosfolípido primario, descartándose previamente causas infecciosas y tumorales.

LESIONES LUPUS ERITEMATOSO AGUDO-LIKE EN UN LACTANTE CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (EGC) Y TRATAMIENTO CON VORICONAZOL

Gallardo Jiménez, P(1), Gómez Moyano, E(2), García Fernández, C(1), Vallejo Herrera V (1), Buonaiuto V(1), Vera, A(2), Sanz, A(3), De Ramón Garrido, E(1), Camps García MT(1).

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio Medicina Interna (1). Servicio de Dermatología (2). Servicio de Anatomía Patológica (3). Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

OBJETIVO: Describir un caso de un lactante con EGC en tratamiento con voriconazol que tras exposición solar presentó lesiones cutáneas similares a las de un lupus eritematoso agudo.

MATERIAL Y MÉTODO: Lactante de 10 meses, con antecedentes de EGC, que tras exposición solar desarrolló placas eritemato-descamativas sobre las regiones malar y nasal, imitando una quemadura solar grave, junto a placas eritematosas, anulares, sobre frente y región periorbitaria, sin otras alteraciones de interés. (figuras 1 y 2). El paciente se encontraba en tratamiento con voriconazol desde hacía dos meses por presentar una aspergilosis torácica invasiva.

RESULTADOS: En el estudio histopatológico de la biopsia-punch cutánea se observó degeneración hidrónica de la capa basal de la epidermis, infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo y depósitos de mucina entre las fibras

de colágeno (figura 3). El estudio de inmunofluorescencia mostró depósitos granulares de C3 e IgM a lo largo de la unión dermo-epidérmica, compatible con lesiones de lupus cutáneo agudo. Se investigó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA-IFI, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La o anti-histonas) que fueron negativos. Se inició tratamiento con tacrolimus tópico y medidas de protección solar, pero las lesiones persistieron, por lo que se decidió suspender el voriconazol y sustituirlo por itraconazol, con lo que una semana más tarde las lesiones habían desaparecido totalmente.

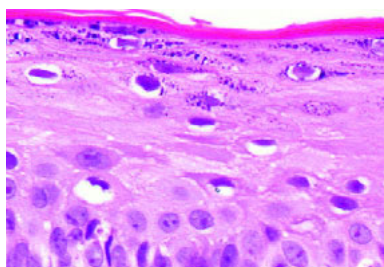
DISCUSIÓN: La aparición de lesiones lupus-like en pacientes con EGC ha sido documentada, presentando ANA negativos la mayoría de estos pacientes. Por otro lado, se han comunicado casos de fotosensibilidad en relación al antifúngico voriconazol, la mayoría en pacientes inmunosuprimidos, por lo que se ha sugerido que estos pacientes presentan una mayor predisposición a padecer este efecto secundario.

CONCLUSIÓN: La rápida resolución de las lesiones cutáneas que presentaba este paciente con EGC, parecidas a las que se describen en el lupus eritematoso agudo, tras la suspensión del Voriconazol, nos indican la responsabilidad del fármaco en su producción, por lo que debemos tener en cuenta esta posibilidad ante cuadros similares, en especial si existe un episodio de exposición solar concomitante.

LESIONES LUPUS ERITEMATOSO AGUDO-LIKE EN UN LACTANTE CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (EGC) Y TRATAMIENTO CON VORICONAZOL

Gallardo Jiménez, P(1), Gómez Moyano, E(2), García Fernández, C(1), Vallejo Herrera V (1), Buonaiuto V(1), Vera, A(2), Sanz, A(3), De Ramón Garrido, E(1), Camps García MT(1).

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio Medicina Interna (1). Servicio de Dermatología (2). Servicio de Anatomía Patológica (3). Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.



OBJETIVO: Describir un caso de un lactante con EGC en tratamiento con voriconazol que tras exposición solar presentó lesiones cutáneas similares a las de un lupus eritematoso agudo.

MATERIAL Y MÉTODO: Lactante de 10 meses, con antecedentes de EGC, que tras exposición solar desarrolló placas eritemato-descamativas sobre las regiones malar y nasal, imitando una quemadura solar grave, junto a placas eritematosas, anulares, sobre frente y región periorbitaria, sin otras alteraciones de interés. (figuras 1 y 2). El paciente se encontraba en tratamiento con voriconazol desde hacía dos meses por presentar una aspergilosis torácica invasiva.

RESULTADOS: En el estudio histopatológico de la biopsia-punch cutánea se observó degeneración hidrópica de la capa basal de la epidermis, infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo y depósitos de mucina entre las fibras de colágeno (figura 3). El estudio de inmunofluorescencia mostró depósitos granulares de C3 e IgM a lo largo de la unión dermo-epidérmica, compatible con lesiones de lupus cutáneo agudo. Se investigó la presencia de anticuerpos antinucleares

(ANA-IFI, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La o anti-histonas) que fueron negativos. Se inició tratamiento con tacrolimus tópico y medidas de protección solar, pero las lesiones persistieron, por lo que se decidió suspender el voriconazol y sustituirlo por itraconazol, con lo que una semana más tarde las lesiones habían desaparecido totalmente.

DISCUSIÓN: La aparición de lesiones lupus-like en pacientes con EGC ha sido documentada, presentando ANA negativos la mayoría de estos pacientes. Por otro lado, se han comunicado casos de fotosensibilidad en relación al antifúngico voriconazol, la mayoría en pacientes inmunosuprimidos, por lo que se ha sugerido que estos pacientes presentan una mayor predisposición a padecer este efecto secundario.

CONCLUSIÓN: La rápida resolución de las lesiones cutáneas que presentaba este paciente con EGC, parecidas a las que se describen en el lupus eritematoso agudo, tras la suspensión del Voriconazol, nos indican la responsabilidad del fármaco en su producción, por lo que debemos tener en cuenta esta posibilidad ante cuadros similares, en especial si existe un episodio de exposición solar concomitante.

URTICARIA VASCULITIS: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 20 CASOS

Soriano-Hernández MI, Arias-Santiago S, Husein-ElAhmed H, Fernández-Pugnaire MA, Gutiérrez-Salmerón MT, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R y Ortego-Centeno N.

Servicio de Dermatología. Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio de Granada.

INTRODUCCIÓN: La urticaria vasculitis es una enfermedad crónica que se caracteriza por episodios urticariales o de angioedema que puede asociar o no hipocomplementemia. La característica histológica típica es la vasculitis leucocitoclástica. El objetivo del presente estudio es analizar las características de los pacientes con urticaria vasculitis de nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo que incluye los pacientes con urticaria vasculitis diagnosticados en los servicios de Dermatología y Unidad de Enfermedades Sistémicas del Hospital San

Cecilio de Granada en los últimos 5 años. Se han analizado los pacientes con lesiones clínicas sugerentes de urticaria vasculitis en los que se realizó confirmación histológica.

Resultados: Se han estudiado 20 pacientes con urticaria vasculitis, el 90% de ellos eran mujeres. La edad media fue de 41 años y en el 70% de los casos había angioedema asociado localizado principalmente en la cara y las manos. El 45% de los pacientes presentaba dolor articular o fiebre con los brotes de lesiones urticariformes y referían sensación de quemazón o dolor en las lesiones cutáneas. En el 20% de los pacientes tenía hipocomplementemia y ANAs positivos a títulos superiores a 1/180. El 30% de los pacientes asociaban otras enfermedades autoinmunes como síndrome de Sjögren, uveítis o tiroiditis. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 7 años, con una duración media de los habones de 3 días y una frecuencia de brotes variable desde diarios hasta un brote al mes. Los tratamientos empleados con más frecuencia fueron los antihistamínicos seguidos de hidroxicloroquina. Los corticoides orales se utilizaron de forma puntual para los brotes graves. Otros fármacos utilizados en la serie fueron metotrexate, ciclosporina, dapsona, zafirlukast, ranitidina y omalizumab en dos pacientes con muy buenos resultados.

DISCUSIÓN: La urticaria vasculitis se caracteriza por un curso crónico asociado con frecuencia a angioedema y sintomatología sistémica con un espectro clínico heterogéneo. En un porcentaje no muy elevado de pacientes se asocia a otras enfermedades autoinmunes e hipocomplementemia. El tratamiento es complejo y requiere la asociación de varios fármacos para el control de la enfermedad como ocurre en la serie presentada. El omalizumab se presenta como un fármaco de segunda línea para pacientes refractarios a otros tratamientos con muy buena respuesta.

LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO ASOCIADO A ERITEMA MULTIFORME

Arias-Santiago S, Fernández-Pugnaire MA, Aneiros-Fernández J, Husein-El Ahmed H, Espiñeira-Carmona MJ, Ríos-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N.

Servicio de Dermatología. Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio de Granada.

INTRODUCCIÓN: El espectro clínico de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso es muy amplio. En ocasiones se observan lesiones vesiculosas que recuerdan otras dermatosis como el eritema multiforme, el penfigoide ampollo o la dermatitis herpetiforme. Se presenta un caso de lupus subagudo asociado a eritema polimorfo que cumplía criterios de síndrome de Rowell.

CASO CLÍNICO: Mujer de 45 años con antecedentes personales de síndrome de antifosfolípido que consulta por mal estado general y erupción cutánea levemente pruriginosa localizada en tronco y extremidades de 2 semanas de evolución. A la exploración presenta lesiones eritematosas de aspecto anular localizadas en zonas fotoexpuestas compatibles histológicamente con lupus subagudo. A la semana de iniciar tratamiento con prednisona (1 mg/kg) la paciente desarrolla un cuadro de lesiones cutáneas generalizadas eritemato-violáceas con centro vesiculoso y afectación mucosa. Los anticuerpos anti-Ro y el FR fueron positivos y la biopsia compatible con eritema polimorfo.

DISCUSIÓN: El síndrome de Rowell fue descrito en 1963 y se caracteriza por los siguientes criterios mayores: lupus eritematoso discoide, agudo o subagudo, eritema polimorfo con o sin afectación mucosa y ANA en patrón moteado. Los criterios menores son lupus pernicio, anti Ro/La y factor reumatoide positivo. Para hacer posible el diagnóstico es necesaria la presencia de tres criterios mayores y al menos uno menor. Se han descrito en la literatura unos 35 casos de síndrome de Rowell y en algunos de ellos no estaban presentes todos los criterios requeridos para su diagnóstico. Nuestra paciente presentaba un cuadro típico, con todos los criterios diagnósticos necesarios y además estaba asociado a un

síndrome antifosfolípido, situación no descrita en la literatura.

PÚRPURA PIGMENTARIA CON EXCELENTE RESPUESTA A FOTOTERAPIA

Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S, Aneiros-Fernández J, Macías JP, Naranjo R, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N.

Servicio de Dermatología. Unidad de Enfermedades Sistémicas. Hospital San Cecilio de Granada.

INTRODUCCIÓN: Las dermatosis purpúricas pigmentarias son un grupo de dermatosis de etiología desconocida que se caracterizan por lesiones purpúricas y petequiales no palpables distribuidas fundamentalmente en miembros inferiores. Presentamos una paciente con lesiones muy extensas resistente a múltiples terapias y que respondió favorablemente a radiación UVB de banda estrecha.

CASO CLÍNICO: Mujer de 27 años de edad sin antecedentes personales de interés, que consultó por lesiones purpúricas de 3 años de evolución. Las lesiones comenzaron por los miembros inferiores y posteriormente se extendieron a tronco y miembros superiores ocasionándole un importante problema estético. La analítica solicitada con hemograma, bioquímica básica, ANA y VSG fue normal. Tras ensayar múltiples tratamientos orales y tópicos, decidimos iniciar fototerapia con UVB-banda estrecha a dosis inicial de 200 mJ/día 3 veces en semana que se fue incrementado progresivamente. Se observó una importante mejoría a partir de los seis meses de iniciar tratamiento (72 sesiones con dosis acumulada de 49663 mJ).

DISCUSIÓN: Desde un punto de vista clínico, las púrpuras pigmentarias se clasifican en 5 entidades que se consideran dentro del mismo espectro y con una histopatología similar: dermatosis purpúrica progresiva (Enfermedad de Schamberg), púrpura anular telangiectoide (enfermedad de Majocchi), liquen aureus, dermatosis liquenoide pigmentaria y purpúrica de Gougerot-Blum y eczematide like-púrpura de Doucas y Kapetanakis. Aunque existen múltiples alternativas terapéuticas (corticoides, antihistamínicos,

pentoxifilina, vitamina C...) los resultados son poco satisfactorios y el curso de la enfermedad se hace crónico y recurrente. La Fototerapia (PUVA y UVB-banda estrecha) se ha empleado con éxito en algunos casos como ocurrió en el caso presentado con una importante mejoría clínica y de la calidad de vida de la paciente.

RITUXIMAB Y CRIOGLOBULINEMIA: VISTEME DESPACIO QUE TENGO PRISA

Callejas Rubio JL, Ríos-Fernández R, Moreno-Higuera M, Fernández-Roldán C, López Robles C, García Morales M, Sánchez Cano D, Ortego Centeno N

EA	Edad(a)/sexo	Patología	FR (IU/ml)	Descenso de C4	RTX dosis, mg
ES	51/F	DM	36	Si	1.000
ES	67/M	PAM	12	No	1.000
BGV	62/F	CM-VHC	235	Si	1.000

DM: dermatomiositis. PAM: poliangeitis microscópica.

INTRODUCCION Rituximab (RTX) ha demostrado su eficacia en diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Inicialmente empleábamos la dosis de 375mg/m²/semana/4 semanas (pauta lenta: menor dosis por infusión, mayor dosis total); en el momento actual hay una tendencia a usar la indicada para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de 1g/quincenal (pauta rápida: mayor dosis por infusión, menor dosis total). Recientemente se han comunicado casos de brotes graves de vasculitis (BGV) y enfermedad del suero (ES) en pacientes con crioglobulinemia asociada al virus de la hepatitis C (CM-VHC) tratados con RTX, relacionándose con la actividad FR de las crioglobulinas, los títulos de crioglobulinas, el descenso de los niveles de C4 y la dosis empleada de RTX (más con la pauta rápida). En otras patologías con FR (+) como la AR estas complicaciones no han sido descritas.

OBJETIVOS 1) Estudiar el desarrollo de ES y BGV por RTX en pacientes con diferentes EAS. 2) Valo-

rar la asociación con la presencia de crioglobulinas, FR, y descenso de C4

PACIENTES y METODOS 45 pacientes en las que se utilizó RTX. Recogimos la dosis, presencia de crioglobulinas, de FR y de niveles bajos de C4. Definimos BGV y de ES (fiebre, rash, artralgias o adenopatías con elevación de reactantes de fase aguda).

RESULTADOS Tres pacientes presentaron efectos adversos (tabla 1). Dos pacientes desarrollaron ES. No observamos BGV si bien una paciente con CM-VHC con hemorragia pulmonar empeoró clínicamente tras la infusión.

Nueve pacientes (20%) tenían FR positivo: 2 AR, 2 Sd Sjögren, 2 CM-VHC, 1 DM, 1 vasculitis asociada ANCA y 1 CM esencial; la pauta rápida se empleó en 7/9 pacientes. Diez pacientes (22%) presentaron niveles bajos de C4: 4 LES, 2 CM-VHC, 2 DM, 1 CM esencial y 1 Sd Sjögren; en 9 pacientes se utilizó igualmente la pauta rápida. Tres pacientes presentaron simultáneamente FR positivo y descenso de C4 (2 CM-VHC y 1 DM); estos 3 casos recibieron la pauta rápida y en 2/3(66%) observamos estos EAG. De los 3 pacientes diagnosticados de CM (2 asociadas al VHC y 1 esencial) sólo observamos un posible BGV en 1 caso que presentaba FR positivo y descenso del C4

CONCLUSIONES No hemos observado un incremento de ES o BGV atribuibles a la presencia de FR o al descenso de C4. Tampoco hemos observado un aumento de efectos adversos en pacientes con CM esencial o CM-VHC. No obstante, el conocimiento de esta entidad es importante

por sus repercusiones clínicas, aconsejándose en casos con crioglobulinemia con FR positivo y descenso del C4 el tratamiento con RTX en pauta lenta.

EXPERIENCIA CON TERAPIA BIOLÓGICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE UN HOSPITAL COMARCAL

Cruz Caparrós, M^a Gracia; Rivera Cívico, Francisco; Gimeno Jordá, M^a José; Alvarez Moreno, M^a Luisa. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad de la Terapia Biológica en pacientes con Enfermedades Sistémicas atendidos en una consulta de Medicina Interna de un Hospital Comarcal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 37 pacientes con distintos tipos de enfermedades sistémicas que han sido tratados con Biológicos desde el año 2003. Evaluamos las enfermedades que han motivado su uso, los fármacos utilizados previamente y la eficacia y seguridad a medio plazo.

Resultados: Se prescribieron un total de 55 tratamientos en 37 pacientes. De los 37 pacientes, 19 tenían Artritis Reumatoide, 8 Espondilitis Anquilosante, 8 Artritis Psoriásica, uno Behcet y otro Dermatomiositis. La edad media fué 43 años, 18 eran hombres y 19 mujeres. El primer Biológico utilizado fue Etanercept (ET), en el año 2003, seguido de Infliximab (IFX) en el 2006, el Adalimumab (ADA) se comenzó a usar en el 2008 y el Rituximab (RTX) en 2009. En total se prescribieron 55 tratamientos, 34 ET, 6 IFX, 13 ADA y 2 RTX. En todos los casos excepto en 4 pacientes con Espondilitis Anquilosante y afectación exclusivamente axial y/o uveítis recurrente, se usaron otros fármacos antes del Biológico. En cuanto a eficacia, con ET obtuvimos remisión completa en 28 de los 34 tratamientos (82%), con IFX en 5 de los 6 tratamientos (83%), con ADA en 12 de los 13 tratamientos (92%) y en los dos pacientes tratados con

RTX aún es pronto para valorar remisión pero por el momento la respuesta es buena. Finalmente, observamos efectos 2º en 12 tratamientos (8 con ET, 3 con IFX y uno con ADA), que obligaron a suspender en 8 casos (14%), siendo las infecciones menores, la gingivitis y las reacciones cutáneas los más frecuentes, y el más grave, una sepsis por E Coli.

CONCLUSIONES: Nuestros datos coinciden con otros estudios en demostrar la eficacia del tratamiento con Biológicos en distintos tipos de enfermedades sistémicas. Aunque se trata de una serie pequeña de pacientes, queremos destacar la buena tolerancia y la baja incidencia de efectos 2º encontrados que, además, salvo en un caso, no revistieron gravedad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Gómez ramírez, Susana 1; Ferro Expósito, Ana Belén 1; Hidalgo Conde, Ana 1; Martín Morales, Raquel 1; Espada Muñoz, Juan Francisco 1; De Haro Liguier, Manuel 2; Rodríguez Andreu, José 2; González Santos, Pedro 2

1 Medicina Interna, 2 Sección de Reumatología. Hospital Virgen de la Victoria, Málaga (Málaga)

OBJETIVO: La Enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica de espectro clínico y curso muy variables. El objetivo de este trabajo es conocer la expresión clínica de la enfermedad en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de 22 pacientes con diagnóstico de EB según los criterios del Grupo Internacional de Estudio para la EB. Se recogieron datos demográficos, manifestaciones clínicas y resultados analíticos a lo largo de la evolución.

RESULTADOS: se incluyeron 22 pacientes (7 hombres, 15 mujeres; edad 27-63 años). Frecuencia de manifestaciones clínicas: aftas orales 100%; genitales 86,4%, afectación cutánea 86,4%; ocular 77,3%; articular 68,2%; neurológica 50%; gastrointestinal 22,7%; vascular 9,1%; epididimitis 4,5%; manifestaciones generales 59,1%. La edad media al debut fue de 26 años

(presentación juvenil en 4 pacientes, tardía en 3), siendo el primer síntoma más frecuente las aftas orales. Un 45,5% de los pacientes reunió criterios diagnósticos en el primer año tras el debut, y un 27,3% en los 4 siguientes. La prevalencia de formas graves -secuelas visuales o neurológicas limitantes- es del 36,4%, sin diferencias significativas por sexo ni edad de presentación. El test de patergia fue positivo en el 60% de los casos en que se realizó y el HLA B51 en 54,5%. Más de la mitad de los pacientes tenía elevados los reactantes de fase aguda durante las exacerbaciones.

CONCLUSIONES: En nuestra serie la EB es más frecuente en mujeres y no hay relación entre gravedad y sexo o edad de presentación. El período entre debut y diagnóstico es mayor de 5 años en más del 25% de los casos, lo que plantea que los pacientes que no reúnen criterios diagnósticos deben tener un seguimiento periódico especializado. El test de patergia, que a menudo se obvia, es positivo con una frecuencia superior a la de otras series, por lo que consideramos que su empleo como herramienta diagnóstica no debe desestimarse.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y FORAMEN OVAL PERMEABLE

G. García García, R. Morales Gómez, L. Morillo Blanco, V. Bejarano Moguel, D. Magro Ledesma, JD. Arrebola García.

OBJETIVO: Describir un caso de SAF con una manifestación cardíaca asociada infrecuente.

MATERIAL Y MÉTODOS: Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de SAF con manifestaciones neurológicas, cardíacas, dérmicas y abortos de repetición.

RESULTADOS: Mujer de 32 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, 2 pérdidas fetales, a la 10ª y a la 13ª semana tras un cuadro de preeclampsia. En agosto de 2008 ingresa en Neurología por cuadro de migraña basilar con enfermedad de pequeño vaso e infarto parietal crónico derecho en la RMN craneal y en el ecocardiograma, insuficiencia mitral leve y foramen oval permeable. En el estudio de trombofilia, anticuerpos anti-

fosfolípidos positivos, por lo cual es remitida a Medicina Interna en noviembre de 2008 para completar estudio. La paciente a su ingreso, presenta astenia de predominio vespertino, artromialgias de larga evolución, estreñimiento, lesiones cutáneas no pruriginosas que empeoran con el frío, pero sin fenómeno de Raynaud, ni artritis, ni úlceras orales. En la exploración física destaca la presencia de placas eritematosas inespecíficas en antebrazos y espalda, livedo reticularis y soplo sistólico panfocal. Analíticamente, ligera leucocitosis, insuficiencia renal leve e hipotiroidismo subclínico. Coombs directo negativo. Proteínograma, inmunoglobulinas, factor reumatoide, PCR, coagulación, orina, C3 y C4 normales. Autoinmunidad: anticuerpos AntiTPO y anti-tiroglobulina positivos, ANA positivos a título bajo, anti-DNA, anti-ENA y ANCA negativos; Anticoagulante lúpico, anti-B2-glicoproteína, anticardiolipina IgG e IgM positivos en dos determinaciones separadas por más de 12 semanas. Las radiografías de tórax y abdomen y las ecografías de abdomen y de doppler de miembros inferiores fueron normales. En ecocardiograma, dilatación ligera de la raíz aórtica y aorta ascendente, insuficiencia mitral moderada con datos degenerativos y ligero prolapso e insuficiencia pulmonar trivial. Tras concluir que la paciente cumplía criterios definidos para el diagnóstico de SAF según la clasificación de Sydney, sin existir ningún otro factor trombótico asociado ni enfermedad sistémica, se suspendió el tratamiento antiagregante que realizaba y se procedió a la anticoagulación inicialmente con heparina de bajo peso molecular, continuando después con acenocumarol oral de forma indefinida.

CONCLUSIÓN: La asociación de livedo reticularis e ictus isquémico se denomina Síndrome de Sneddon. Las manifestaciones cardíacas más frecuentes en el SAF son las anomalías valvulares, está descrita también la asociación con foramen oval permeable que puede causar ictus isquémico en pacientes jóvenes, pero en nuestra paciente es imposible determinar cuál ha sido la causa.

SÍNDROME SICCA POR AMILOIDOSIS ASOCIADA A MIELOMA MÚLTIPLE DE CADENAS LIGERAS (AL) COMO FORMA DE PRESENTACIÓN

Sánchez Simonet, María Victoria; Miralles Linares, Francisco; Ramos Cantos, Carmen; Molero Campos, Encarnación
Hospital Parque San Antonio. Servicio de Medicina Interna. Málaga

OBJETIVO: Describir un caso de Síndrome sicca por amiloidosis asociada a mieloma múltiple de cadenas ligeras como forma de presentación.

MATERIAL Y METODOS: Varón de 75 años diabético que comienza con sequedad intensa de boca y ojos secos 3 meses antes junto con síndrome constitucional con pérdida de unos 20 kg de peso. 1 mes antes vómitos repetidos por sequedad y edemas en MMII. 15-20 días antes del ingreso disnea progresiva hasta mínimos esfuerzos.

En exploración destacaba intensa sequedad de mucosa bucal con lengua roja, IVY, soplo sistólico de estenosis aórtica, hipoventilación en ambas bases y edemas blandos hasta rodilla.

En las pruebas complementarias, destacaba anemia normo-normo (Hb 11.4 gr/dl), VSG 69 mm/h, proteinograma con hipoalbuminemia intensa y elevación de beta2 globulinas con hipogammaglobulinemia, cadenas ligeras lambda en inmunofijación en sangre y orina con beta 2 microglobulinas elevada (3.49 mg/l) y proteinuria. Rx de torax con ICT con derrame pleural bilateral moderado, ECG con HVI, ecocardiograma con estenosis sistólica severa, HVI severa y función sistólica deprimida con cateterismo con arterias coronarias normales.

Ante el hallazgo de una gammapatía monoclonal realizamos un aspirado de médula ósea con presencia de 33% de células plasmáticas binucleadas compatible con mieloma múltiples. Mapa óseo normal.

Estudio de autoinmunidad negativo (ANA, FR, antiRo, antiLa). Estudio del S. sicca con gammagrafía salival con estímulo sin captación y oftalmología con conjuntivitis seca y Test de Shirmer y Rosa de Bengala positivo en ambos ojos. Biop-

sia de glándula salival menor con atrofia severa por material amiloide.

Durante el ingreso mejoró de la insuficiencia cardíaca por estenosis aórtica con diuréticos descartándose cirugía. Destacó xerostomía intensísima que producía náuseas, vómitos y repugnancia por la comida que no mejoraba con saliva artificial. Hematología comienza tratamiento con Prednisona y Melfalán con mejoría leve.

Seguimiento en consulta externa por nuestra parte y Hematología falleciendo a los pocos meses.

RESULTADOS: En nuestro paciente, el síndrome sicca intenso es la forma de presentación, junto a un s. constitucional, de una amiloidosis por mieloma de cadenas ligeras (AL) con infiltración de glándulas.

CONCLUSIÓN: La asociación de S. sicca y amiloidosis es muy poco frecuente sobre todo como síntoma inicial de la amiloidosis (6 casos en bibliografía). Habría que sospecharlo en pacientes con S. sicca con ausencia de autoanticuerpos y manifestaciones como proteinuria.

MIXOMA AURICULAR IZQUIERDO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

M. Moreno Higuera¹, R. Ríos Fernández¹, C López Robles, JM. Lozano Herrera², JL. Callejas Rubio¹, N. Ortego Centeno¹.

Unidad Enfermedades Autoinmunes Sistémicas¹. Servicio de Cardiología². Hospital Universitario San Cecilio. Granada

OBJETIVO: Presentar el caso de un paciente con una masa intracardiaca sugestiva de mixoma auricular izquierdo y positividad para anticuerpos antifosfolípido en contexto de un ictus isquémico agudo.

PACIENTE Y MÉTODOS: Varón de 40 años con antecedentes de obesidad, hipertensión arterial, artropatía gotosa y osteomielitis crónica de pierna izquierda con fistulización permanente, secuela de accidente laboral. Había ingresado diez días antes en el servicio de Neurología por ictus isquémico en múltiples territorios de origen cardioembólico. En el estudio se objetivó una masa intracardiaca sospechosa de mixoma en el eco-

cardiograma. Además, el paciente presentaba datos clínicos y analíticos de posible síndrome seco y síndrome antifosfolípido asociados, que sugerían que dicha masa pudiera corresponder con un trombo, por lo que se inició anticoagulación con heparina bajo peso molecular y posteriormente con acenocumarol, y fue trasladado a nuestra unidad para completar estudio. En la anamnesis por órganos y aparatos sólo destacaba mareos inespecíficos y palpitaciones autolimitadas en los días previos. La exploración física fue normal salvo una marcha con apoyo unilateral (consecuencia de la deformidad de la pierna izquierda). Las pruebas complementarias realizadas incluyeron: bioquímica básica, lipidograma, HbA1c y marcadores cardíacos normales, elevación de ácido úrico (9,8 mg/dL) y PCR (7,91 mg/dL). Hemograma con poliglobulia (Hb 18,6 g/dL) y VSG 20 mm/1ª hora. ANA positivos a título de 1/320 patrón granular, anti Ro/SSA 285 U/mL, anticoagulante lúpico positivo débil, anticuerpos anticardioliipina IgG 101,2 U/mL y anticuerpos anti beta-2-glicoproteína IgG 44 U/mL. El ECG, la radiografía de tórax, la TAC craneal y la ecografía-Doppler de troncos supraórticos fueron normales. La RM cerebral mostró dos lesiones hiperintensas a nivel frontal derecho y región prerrolándica frontal izquierda compatibles con infartos recientes. Mediante ecocardiograma transtorácico y transesofágico, se observó una masa globulosa móvil de 1,8x2 cm implantada en la parte anterosuperior del septo interauricular, sugerente de mixoma auricular izquierdo, que en la RM cardíaca se mostraba ligeramente hiperintensa y heterogénea, y captaba contraste.

RESULTADOS: El paciente fue derivado al Servicio de Cirugía Torácica donde se realizó la resección de la masa intracardiaca, resultando los hallazgos de la anatomía patológica compatibles con un mixoma.

CONCLUSIONES: Ante la presencia de una masa intracardiaca y la positividad de anticuerpos antifosfolípido se debe plantear el diagnóstico diferencial entre el mixoma auricular y un trombo cardíaco. La supereproducción de interleucina 6 por el mixoma podría ser la causa de la reacción inmunológica res-

pensible de la aparición del síndrome antifosfolípido primario.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SU ASOCIACIÓN CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Páez Rubio, Ml.; Quattrino, S.; Benito Conejero, S.; Ortiz López, E.; Pérez Muñoz, B.; Martín Suárez, I. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna. Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez Huelva. Oral

OBJETIVOS DEL ESTUDIO: Se conoce que los pacientes con Inmunodeficiencia tienen una mayor predisposición a la aparición de Enfermedades Autoinmunes, llegándose al diagnóstico casi siempre por cuadros clínicos de infecciones de repetición. El objetivo de nuestro estudio es describir los casos de Inmunodeficiencia que se diagnosticaron a raíz de la aparición de una Enfermedad Autoinmune en nuestra consulta de Enfermedades Sistémicas.

MATERIAL Y METODOS: Revisión de 6 Historias Clínicas de pacientes con algún tipo de Inmunodeficiencia, que se diagnosticaron tras la aparición de una Enfermedad Autoinmune. Realizamos un análisis descriptivo estudiando algunas variables clínicas y analíticas, tratamiento y respuesta presentada.

RESULTADOS: 3 mujeres y 3 hombres. Media de edad: 45,5 años (38-67).

Enfermedad Autoinmune que llevó al Diagnóstico: 2 Síndrome de Behcet, 1 Dermatopolimiositis, 1 Síndrome de Evans + SAF+ LES, 1 Espondiloartropatía indiferenciada, 1 Síndrome Antifosfolípido.

Durante el curso de su enfermedad, un 50% de pacientes desarrollaron además una segunda patología autoinmune: 1 espondiloartropatía indiferenciada + uveítis, 1 insuficiencia suprarrenal y 1 DM2.

Cuatro pacientes recibieron terapia inmunosupresora previa (Corticoides en 100% de casos). En todos se descartó inmunodeficiencia secundaria a inducción farmacológica.

Sólo un caso tenía historia de infecciones de

repetición (otitis media). Ninguna Neoplasia asociada.

Serología autoinmune: ANA positivo en un caso y Factor Reumatoide + Anticardiolipina + Anticoagulante Lúpico positivo en otro. 2 pacientes tenían HLAB27 positivo.

Datos analíticos que llevaron al diagnóstico de Inmunodeficiencia: 4 Hipogammaglobulinemia con Niveles bajos de IgG. Media: 531,75 (416-644), 1 caso de déficit asociado de IgG e IgA, y 1 caso de Panhipogammaglobulinemia con déficit de IgG, IgA e IgM + leucopenia + linfopenia.

El estudio específico de Inmunodeficiencia concluyó: 5 casos de Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) y 1 caso de Inmunodeficiencia Primaria Leve (por déficit de IgG2).

Los casos de IDCV fueron tratados con Inmunoglobulinas iv mensuales, consiguiendo control de la actividad de la patología autoinmune en 80% de los casos.

CONCLUSIONES: Es importante tener en cuenta en pacientes diagnosticados de Enfermedad Autoinmune, que las hipogammaglobulinemias no son siempre secundarias a tratamiento inmunosupresor, sino que en algunos casos existe un estado de Inmunodeficiencia asociada. El diagnóstico temprano de la Inmunodeficiencia es fundamental ya que el tratamiento específico con Inmunoglobulinas parece mejorar la respuesta de la Enfermedad Autoinmune concomitante.

IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE FUNCIONAL EN EL GEN IL18 MEDIANTE UN ESTUDIO DE ASOCIACIÓN EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Sánchez, Elena 1,2*; Palomino-Morales, Rogelio J. 1*; Ortego-Centeno, Norberto3; Jiménez-Alonso, Juan4; González-Gay, Miguel A2.; López-Nevot, Miguel A5; Sánchez-Román, Julio6; de Ramón, Enrique7; González-Escribano, M. Francisca8.; Pons-Estel, Bernardo A9; D'Alfonso, Sandra10; Sebastiani, Gian Domenico11; The Italian collaborative group; Alarcón-Riquelme, Marta E. 12; Martín, Javier1.

1 Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC. Granada 18100, Spain. 2 Servicio de

Reumatología. Hospital Xeral-Calde. Lugo, Spain.3 Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada, Spain.4 Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain. 5 Servicio de Inmunología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, Spain. 6 Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, Spain. 7 Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga, Spain.8 Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla, Spain. 9 Sanatorio Parque. Rosario, Argentina. 10Department of Medical Sciences and IRCAD, University of Eastern Piedmont. Novara 28100, Italy. 11 U.O.C. di Reumatologia Ospedale San Camillo, Roma, Italy. 12Department of Genetics and Pathology, Rudbeck Laboratory, Uppsala University. Uppsala, Sweden.

OBJETIVOS: La interleuquina 18 (IL-18) es una citoquina proinflamatoria que juega un papel relevante en procesos de inflamación crónica y autoinmunidad. El objeto de este estudio fue determinar el posible papel del gen IL18 en la susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico (LES).

MATERIAL Y MÉTODOS: Para estudiar la posible implicación del gen IL18 en el LES, inicialmente se genotiparon 9 polimorfismos (SNPs) de este gen en un grupo de pacientes y controles españoles. Además se incluyeron dos cohortes independientes de replicación procedentes de Italia y Argentina. El genotipado se realizó mediante PCR usando ensayos Taqman de discriminación alélica prediseñados. Se realizó también PCR cuantitativa para determinar la expresión de IL18 a nivel de ARNm en células PBMC procedentes de individuos con diferentes genotipos del SNP rs360719. También se evaluó el efecto de este SNP en la transcripción del gen IL18 mediante ensayo de movilidad electroforética (EMSA) y "western blot".

RESULTADOS: El análisis individual de los 9 SNPs del gen IL18 en la cohorte española reveló asociación de los polimorfismos rs360719 y rs1946518 con susceptibilidad a LES (P alélica= 0.000008 y P-alélica= 0.03, respectivamente). El análisis de estos dos marcadores genéticos en las cohortes de replicación confir-

mó la asociación del alelo rs360719 C con susceptibilidad al LES tanto de forma independiente en cada una de ellas, como en un meta-análisis incluyendo todas las cohortes de estudio (OR= 1.37, 95%CI 1.21-1.54, Pcombinada= 3.8E-07, Pcorregida=1.16E-06). Interesantemente, se observó un aumento de la expresión relativa del IL18 mRNA en individuos portadores del alelo de riesgo rs360719 C (P= 0.012). El análisis computacional de la secuencia del gen IL18 indicó que el factor de transcripción OCT-1 (represor de la transcripción), se une al alelo protector (T) pero no al alelo de riesgo (C) en la posición -1297 (rs360719) del gen. El análisis mediante EMSA mostró un mayor nivel de unión de OCT-1 al alelo IL18 -1297T que al alelo -1297C.

CONCLUSIONES: Estos datos sugieren que la nueva variante funcional IL18 rs360719 juega un papel importante en la susceptibilidad al LES y podría ser un elemento relevante en la regulación de la expresión del gen IL18.

PARTICULARIDADES GENÉTICAS EN UNA FAMILIA CON FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR Y SU CORRELACION CON LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

Cruz Caparrós, Gracia; Rivera Cívico, Francisco; Alvarez Moreno, M^a Luisa
Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

OBJETIVO: La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad inflamatoria crónica, hereditaria con patrón autonómico recesivo, y caracterizada por episodios recurrentes de fiebre, dolor abdominal y serositis. Está producida por mutaciones en el gen MEFV, siendo la M694V una de las más frecuentes y asociada a riesgo de Amiloidosis. Analizamos el estudio genético hecho a una familia con FMF atendida en una consulta de enfermedades sistémicas y lo correlacionamos con la diferente expresividad clínica de la enfermedad en cada uno de sus miembros.

MATERIAL Y MÉTODOS: Realizamos estudio genético en una paciente de 38 años con fiebre recurrente, en sus tres hijas y su marido. Analizamos la mutación M694V, localizada en el exón

10 (cuyo estado homocigoto se relaciona con FMF) así como la mutación de la proteína sérica del amiloide SAA1 en el exón 3 (cuyo estado homocigoto alfa/alfa aumenta la susceptibilidad de Amiloidosis). El diagnóstico de FMF se hizo en base a los Criterios de Tel Hashomer y la confirmación se hizo con la prueba genética.

RESULTADOS: La paciente, de 38 años, con brotes de fiebre desde la infancia, artritis, dolor abdominal (laparotomía en blanco), pleuritis, lesiones cutáneas erisipeloides y púrpura, diagnosticada de LES durante años por tener ANA+, tenía los genotipos M694V/M694V y alfa/alfa. Una hija de 18 años con fiebre recurrente, artritis, dolor abdominal y púrpura de Schölein-Henoch era M694V/M694V y alfa/alfa. Otra hija de 10 años, estudiada en Pediatría por Esplenomegalia, artritis y dolor abdominal, resultó M694V/M694V y alfa/beta. Una tercera hija de 19 años, con fiebre inexplicable, molestias abdominales y artritis ocasional, tenía M694V/wt y alfa/alfa. El marido, que resultó ser primo hermano de la paciente, estaba asintomático y tenía M694V/wt y alfa/beta.

RESULTADOS: La consanguinidad, como en cualquier enfermedad hereditaria, explica en éste caso la aparición de FMF en toda la descendencia de la pareja. Queremos resaltar el caso de la hija mayor, enferma a pesar de ser heterocigota para la mutación, hecho poco común pero que podría explicarse por genes moduladores-modificadores de MEFV. Insistir en la importancia de considerar éste diagnóstico de cara a instaurar tratamiento precoz con colchicina, que previene los ataques agudos y disminuye el riesgo de amiloidosis.

PREVALENCIA DE INFECCIONES GRAVES EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Gonzalez Pulido Cristina, González León Rocío, Chinchilla Palomares Eduardo, Montero Mateos Enrique, Montero Benavides Patricia, Castillo Palma M^a Jesús, García Hernández Francisco José, Ocaña Medina Celia, Sánchez Román Julio
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

OBJETIVOS: Los pacientes con lupus eritemato-

so sistémico (LES), al igual que ocurre con otras enfermedades del tejido conectivo, tienen una mayor susceptibilidad a infecciones. En la actualidad la infección sigue siendo de las causas más frecuentes de mortalidad en el LES. El objetivo de este estudio es analizar los eventos infecciosos graves (que dieron lugar a hospitalización) observados en una cohorte de pacientes con LES.

MATERIAL Y METODOS: Análisis retrospectivo de 705 pacientes con LES seguidos en una unidad especializada en enfermedades autoinmunes sistémicas, dentro de un Servicio de Medicina Interna, desde enero de 1980 hasta enero de 2008.

RESULTADOS: La frecuencia de complicaciones infecciosas graves fue del 38,6%. La etiología fue bacteriana en el 54,4%, vírica en el 30,4% y oportunista en el 15,2%. La mortalidad por infección fue del 27,7%.

DISCUSIÓN: La frecuencia de complicaciones infecciosas fue superponible a la de otras series, tanto españolas como extranjeras. La localización urinaria fue la más frecuente. La etiología tuberculosa representó un alto porcentaje de infecciones oportunistas. La infección supuso la causa de muerte en el 27,7% de la serie, dentro del rango publicado en la literatura (14-44%) y destacó la infección respiratoria (sobre todo tuberculosa) y la sepsis por criptococo.

CONCLUSIONES: La frecuencia de complicaciones infecciosas graves en nuestra serie fue del 38,6%, dentro del rango publicado en la literatura. La localización de infección más frecuente fue la urinaria (27,2%). La prevalencia de infecciones oportunistas fue alta (15,2%) y correspondió en un elevado porcentaje a la etiología tuberculosa. La infección continúa siendo una causa importante de mortalidad en el LES

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN LAS UVEÍTIS INMUNOLÓGICAS. RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Portales Fernández, Isabel1; Gallardo Jiménez, Patricia2; Narankiewicz, Dariusz3; Del Río Pardo, María José4; Lara Rojas, Carmen5; De Ramón Garido, Enrique6.
H.R.U Carlos Haya. Málaga.

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab en las uveítis de causa inmunológica, idiopáticas, síndromes oftalmológicos o asociadas a enfermedades autoinmunes (UI).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional prospectivo de práctica clínica que incluye 18 pacientes con UI, corticodpendientes o corticorresistentes según criterio del oftalmólogo, tratados con Adalimumab (40 mg/2 semanas) y seguidos prospectivamente con un protocolo establecido en una unidad multidisciplinaria (Oftalmología, Medicina Interna, Reumatología) de un centro de tercer nivel, entre abril de 2007 y enero de 2010.

RESULTADOS: La edad media al inicio de 15,2 años (rango: 18,1-73,4), y la de inicio del tratamiento la UI fue de 40,4 15,3 años. Diez (55,6%) pacientes eran mujeres. Diez de 46,8 con anti-TNF (55,6%), tenían formas idiopáticas, 4 (22,2%), síndromes oculares primarios (retinopatía birdshot, pars planitis y dos coroiditis multifocal con panuveítis), 3 (16,6%), enfermedad de Behçet y una (5,5%), enfermedad de Crohn. Diez pacientes con Mantoux positivo, recibieron tratamiento con isoniacida (300 mg/día) durante 9 meses y otra paciente hubo de suspenderlo a los 6 meses por elevación de enzimas hepáticas. Cuatro pacientes iniciaron terapia anti-TNF Infliximab y otro con Etanercept, pero todos ellos continuaron con Adalimumab. 11,7 meses (rango: 4,6-44,2). Dos La media de tiempo de tratamiento fue de 16,5 pacientes se perdieron de seguimiento. La dosis media de prednisona (PD) al 27,8 mg/día (rango: 4,0-100,0) fue de 34,9 inicio del tratamiento anti-TNF 3,8 meses (rango: Todos ellos pudieron suspenderla en una media de 5,2 0,7-10,8). Una paciente presentó un total de tres brotes de actividad leve y solo requirió PD tópi-

ca, pero 3 (16,6%) casos presentaron brotes graves y requirieron PD sistémica a dosis altas (4 y 3 meses y 14 días tras suspensión de la PD), siendo necesario pasar a una dosis semanal de adalimumab. Dos pacientes pudieron espaciar el tto con adalimumab cada 3 semanas. No se registraron efectos adversos graves. Dos pacientes presentaron infección urinaria durante el seguimiento.

CONCLUSIONES: El tratamiento con Adalimumab en las UI que no responden a la PD puede ser una alternativa eficaz sin conllevar importantes efectos adversos, y parece que más eficaz en casos no idiopáticos

HIPERTENSIÓN PULMONAR DE MECANISMO MULTIFACTORIAL NO ACLARADO (GRUPO V DE LA CLASIFICACIÓN DE DANA POINT 2008) EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

González Pulido Cristina, Castillo Palma M^a Jesús, Montero Mateos Enrique, Chinchilla Palomares Eduardo, Montero Benavides Patricia, García Hernández Francisco José, Ocaña Medina Celia, González León Rocío, Sánchez Román Julio
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

OBJETIVOS: En la clasificación de hipertensión pulmonar (HP) de Dana Point 2008, dentro del grupo V (etiología multifactorial o no aclarada), se incluyen procesos que pueden desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) y no son encuadrables en el resto de grupos. Describimos 6 casos de HAP encuadrables en el grupo V y comentamos el subgrupo de pacientes con patología tiroidea asociada a HAP, de difícil acomodo en las distintas clasificaciones.

MATERIAL Y METODOS: El diagnóstico de HAP se hizo en todos los casos según protocolo pre-establecido con confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho.

RESULTADOS

Caso 1: Sarcoidosis. Mujer diagnosticada de esclerosis sistémica y, 10 años después, de

sarcoidosis (deterioro funcional respiratorio y biopsia de adenopatías mediastínicas). Posterior empeoramiento rápido de la disnea y comprobación, mediante cateterismo derecho, de PAPm 50 mmHg. Actualmente en clase funcional II (21 meses después) con tratamiento combinado.

Caso 2: Amiloidosis AL. Varón diagnosticado de amiloidosis AL con clínica sugestiva con importante afectación cutánea y biopsia diagnóstica. Disnea progresiva (grado III-IV) con comprobación en cateterismo derecho de PAPm de 35 mmHg. Se inició tratamiento con melfalán y prednisona sin éxito. La necropsia puso de manifiesto, en el pulmón, un infiltrado amiloide exclusivamente vascular.

Caso 3: Enfermedad de Von Recklinghausen con HAP y respuesta inicialmente favorable al tratamiento vasodilatador (epoprostenol) pero progresión posterior a pesar de distintas asociaciones de vasodilatadores.

Caso 4: HAP en paciente con síndrome poliglandular autoinmune (SPA) con tiroiditis inmunitaria, DM tipo I, anticuerpos antiisloles pancreáticos, antitiroideos, antipararrenales, antiovario, antigliadina, antiendomiisio y antifactor intrínseco.

Caso 5: HAP en paciente con SPA con hipotiroidismo y anemia megaloblástica con positividad para anticuerpos anticélulas parietales gástricas, antipararrenales, antiisloles pancreáticos y antiovario.

Caso 6: Paciente con disnea rápidamente progresiva y diagnóstico de HAP mediante cateterismo. Resto del estudio negativo. La necropsia puso de manifiesto una microangiopatía trombótica tumoral de origen metastásico. Aunque la HAP asociada a tiroidopatías se ha pretendido que constituya un subgrupo aislado, en nuestra experiencia observamos alteraciones de esta naturaleza en aproximadamente la mitad de los pacientes del grupo I y V.

CONCLUSIONES: La característica fundamental de este grupo de HP radica en que incluye enfermedades no encuadrables en otros grupos o con características de varios

grupos a la vez. Las implicaciones no son sólo semánticas, sino también de manejo clínico y terapéutico, dirigido sobre todo a la etiología. El enfoque del internista, dentro de grupos multidisciplinarios, es de especial valor en el estudio de estos pacientes.

COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTITOPoisOMERASA Y ANTICENTROMERO EN UNA PACIENTE CON ESCLERODERMIA (UNICO CASO EN UNA SERIE DE 156)

Montero Mateos Enrique, Castillo Palma M^ª Jesús, González Pulido Cristina, Chinchilla Palomares Eduardo, Garrido Rasco Rocío, García Hernández Francisco José, González León Rocío, Ocaña Medina Celia, Sánchez Román Julio, Montes Cano Marcos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

OBJETIVOS: Presentamos un caso de esclerosis sistémica (ES) con el doble interés de su perfil inmunológico infrecuente y de su asociación con adenocarcinoma pulmonar.

MATERIAL Y METODOS: Mujer de 55 años diagnosticada de ES 12 años antes (esclerosis cutánea proximal, Raynaud, calcinosis, telangiectasias, microstomía, afectación esofágica y neumopatía intersticial). Remitida a nuestro hospital por disnea con sospecha de hipertensión arterial pulmonar (HAP). En la exploración destacaban, además, ingurgitación yugular a 45°, crepitanes vellosas bilaterales, hepatomegalia e induración dolorosa en nalga derecha. En los exámenes complementarios destacaban: anemia normocítica normocrómica (Hb 10 g/dl); fosfatasa alcalina 302 UI/l; VSG 77mm/h; NT-proBNP 152.9 pg/ml; anticuerpos antinucleares (AAN) positivos; anticuerpos anticentrómero positivos; anticuerpos anti-ENA positivos (dot-blot), con especificidad antitopoisomerasa-I (anti-Scl 70). En ecocardiograma-Doppler no se apreciaron signos de HAP, y en el estudio funcional respiratorio se comprobó hipoxemia (38 mm

Hg) y capacidad vital forzada reducida (CVF 44%) con descenso proporcional del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 46%) sin posibilidad de valorar la capacidad de difusión. En la tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) se objetivó fibrosis pulmonar bibasal (vidrio deslustrado). Diagnosticada de neumopatía intersticial no específica (NSIP) asociada a ES, se trató con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida intravenosos. Días más tarde falleció tras desarrollar un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda. En la necropsia, se comprobó un adenocarcinoma acinar multifocal en pulmón derecho con metástasis en ganglios mediastínicos, hígado, glándula suprarrenal derecha y glúteo derecho.

CONCLUSIONES: El paciente tiene un doble interés. Primero un patrón inmunológico inusual, al asociarse marcadores de formas difusas y limitadas de ES, hecho muy poco frecuente (0,5-5,5%). Segundo, el desarrollo de complicaciones no relacionadas con la actividad inflamatoria de la enfermedad, como es la neoplasia, pero que pueden originar manifestaciones clínicas superponibles. El riesgo de cáncer en la ES es mayor que en la población general, y el más frecuente es el de pulmón. En nuestra serie encontramos 8 casos de neoplasia en 165 paciente (3 de mama, 2 cutáneo, 1 de pene, 1 glioblastoma cerebral y 1 adenocarcinoma de pulmón, que describimos en este artículo y es el único en el que coexisten ambos anticuerpos).

REACCIONES ADVERSAS POR LA ADMINISTRACION DE FARMACOS BIOLÓGICOS: EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Mariscal Vazquez, G; González Nieto, JA; Ortiz Lopez, E; Paez Rubio, MI; Muñoz Beamud, F; Martín Suarez, I.
Hospital Juan Ramon Jimenez

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y seguridad del empleo de fármacos con actividad anti-

TNF en pacientes con manifestaciones graves de enfermedades sistémicas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo descriptivo de las reacciones adversas detectadas en pacientes en tratamiento con terapias biológicas durante los últimos 5 años en una consulta monográfica de enfermedades sistémicas. Se recogieron distintas variables clínicas así como la relación temporal del fármaco con la aparición de la reacción adversa.

RESULTADOS: Se registraron un total de 24 pacientes que habían realizado 35 pautas de tratamiento con fármacos anti-TNF en los últimos 5 años. De estas, 14 pautas de tratamiento (40%) estaban basadas en Etanercept, otras 14 pautas (40%) estaban basadas en Adalimumab y el 20 % restante en Infliximab. De los 24 pacientes, se detectaron 4 reacciones adversas leves (16,6%) y 4 reacciones adversas graves (16,6%). Las reacciones adversas leves consistieron en intolerancia digestiva en un caso por Adalimumab donde no fue necesario retirar la medicación y tres casos de infecciones no graves. Las reacciones adversas graves consistieron en un caso de vasculitis de SNC secundario al uso de Infliximab, un caso de hepatitis aguda tóxica por Adalimumab y dos casos de toxicidad por Etanercept en relación a exantema medicamentoso fijo y reacción anafiláctica grave. En los pacientes que emplearon Etanercept y Adalimumab, las reacciones se produjeron durante la segunda administración de los medicamentos. Lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad retardada. La vasculitis de SNC se detectó a los 3 años de tratamiento con Infliximab. En los 4 casos, el cuadro se resolvió con la retirada del medicamento y con el empleo de corticoterapia a dosis altas, salvo en la vasculitis de SNC donde quedó una hemiplejía residual.

CONCLUSIONES: Bajo nuestra experiencia, el empleo de fármacos con actividad anti-TNF se ha mostrado eficaz en el control de manifestaciones graves de enfermedades

sistémicas con un buen perfil de seguridad. La mayor parte de los efectos adversos aparecen con las primeras dosis del tratamiento, son de presentación grave, requieren monitorización estrecha y se resuelven tras la retirada del medicamento. No hemos encontrado reacciones cruzadas entre los distintos fármacos.

BOSENTÁN EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR DE LA ESCLERODERMIA

García Fernández, C.; Chaves Peláez, M.; Gallardo Jiménez P.; Ayala Gutiérrez M^a Mar, Valiente De Santis, L.; Sobrino Díaz, B.; Pérez de Pedro, I.; De Ramón Garrido, E y Camps García, MT. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Medicina Interna. Hospital Carlos Haya de Málaga.

OBJETIVO: Describir el curso evolutivo de la fibrosis pulmonar en un paciente con Esclerosis Sistémica Difusa (ESD) que recibió tratamiento con inmunosupresores (IS) y Bosentán.

DESCRIPCIÓN: Mujer de 53 años de edad, diagnosticada de ESD en el año 2005. Al inicio presentó fenómeno de Raynaud en manos y pies, afectación cutánea proximal y distal y digestiva con regurgitaciones frecuentes y disfagia a sólidos con enteltecimiento esofágico y hernia de hiato en el EGD. Análíticamente, ANA positivo con anti Scl-70 positivo. Al año comenzó con disnea de medianos esfuerzos y tos. En el TAC de Torax se observó patrón de vidrio delustrado de localización periférica, basal y bilateral. En las PFR, aparece una CV: 60% y una CDLCO/VA: 58%. El test de marcha a los 6 minutos (TM6m): 290 metros (55%), el índice de Borg (IB) basal 3 y final 7. Ecocardiograma no datos de HTP. Tras estos resultados se comenzó tratamiento (T^o) con prednisona 0,5 mg/Kg/peso/día con pauta descendente y pulsos de ciclofosfamida (CFiv) de 1 gr mensual (12 meses). Pasado este tiempo no hubo cambios en la función pulmonar,

mostrando CV: 61% y CDLCO/VA: 59%. En mayo 08 se comenzó T^o con MFL 720 mg/1! 2h. En febrero 09 comenzó con úlceras en pulpejo de los dedos de ambas manos, por lo que se inició T^o con Bosentán a 125 mg/12 h y se mantuvo el MFL. Tres meses más tarde cicatrizaron las úlceras. A los 10 meses del T^o con Bosentán y pasado cuatro años del inicio del T^o IS la paciente notó mejoría subjetiva de la disnea, con mejor tolerancia al ejercicio, siendo el TM6m de 390 metros (75%) con un IB basal de 1 y final de 3, CV de 68% y CDLCO/VA de 65% (Fig:1), permaneciendo sin cambios el patrón radiológico.

CONCLUSIONES: Durante el T^o con bosentan, este paciente con ESD y fibrosis pulmonar mejoró su situación funcional valorada por el IB y el TM6m y las PFR. Aunque se trata de un caso aislado y el efecto obtenido puede ser sumatorio de los 4 fármacos que recibió la paciente, pensamos que tiene interés plantearse el empleo del bosentan en estos casos con tan mal pronóstico.

USO DE MICOFENOLATO EN VASCULITIS ANCA +. DESCRIPCIÓN Y EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Ortiz López, E.; González Nieto, J.; Páez Rubio, M.I.; Quattrino, S.; Mariscal Vázquez G.; Martín Suárez, I. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna. Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez Huelva.

OBJETIVOS: El ácido micofenólico es un inmunosupresor usado en la profilaxis del rechazo agudo de trasplantes y viene usándose en el control de diversas manifestaciones clínicas de pacientes con enfermedades autoinmunes. Presentamos nuestra experiencia con este fármaco en el manejo de pacientes con vasculitis ANCA+ en casos de falta de respuesta o recidivas en paciente

tratados previamente con ciclofosfamida.

MATERIAL Y METODOS: Revisión de 5 Historias Clínicas de pacientes con vasculitis ANCA+ en seguimiento en nuestra consulta. Realizamos un análisis descriptivo retrospectivo estudiando múltiples variables clínicas, tratamiento empleado y respuesta presentada.

RESULTADOS: 3 pacientes hombres y 2 mujeres. Mediana de edad: 68 años (46-73). Dos pacientes con poliangeítis microscópica, 1 Síndrome de Churg Strauss y 2 Enfermedad de Wegener.

Los dos primeros casos debutaron con afectación pulmonar y renal. El Síndrome de Churg Strauss presentaba afectación cutánea, del SNC y SNP (mononeuritis múltiple) y pólipos nasales. Los dos pacientes con Wegener presentaban afectación pulmonar, renal y del área ORL.

En los 4 casos se inicia tratamiento con ciclofosfamida (500-750 mg en bolos mensuales) y corticoides (0,5 mg/Kg) para inducir la remisión.

Tres de nuestros pacientes, tras una remisión inicial, sufren recaída por lo que se introduce el micofenolato a dosis iniciales de 1,5 a 2,5 gr/día. En dos casos (1 poliangeítis microscópica y 1 paciente con Wegener), no hubo respuesta a ciclofosfamida y esteroides iniciando tratamiento con micofenolato a la dosis anterior.

La respuesta al micofenolato fue buena en cuatro pacientes, alcanzando remisión completa y continuándose como terapia de mantenimiento, sin nuevas recaídas, mejorando la función renal, los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) y sin aumento del título de los anticuerpos ANCA. En un caso de enfermedad de Wegener, la paciente falleció de complicaciones infecciosas antes de obtener respuesta al micofenolato.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia, la terapia con ácido micofenólico en vasculitis ANCA+ parece ser una alternativa eficaz a la ciclofosfamida en pacientes que sufren recaídas o falta de respuesta a este trata-

miento. El tratamiento de mantenimiento con Micofenolato mantiene la remisión completa de la enfermedad.

TERAPIA COMBINADA INMUNOSUPRESORA CON MICOFENOLATO Y METOTREXATE EN NEUMOPATIAS INTERSTICIALES SECUNDARIAS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS

González Nieto, JA; Gil Muñoz, FL; Mariscal Vázquez, G; Ortiz López E; Muñoz Beamud, F; Martín Suárez, I.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Area hospitalaria Juan Ramón Jiménez, Huelva.

OBJETIVOS: Evaluación de la eficacia y seguridad de la combinación de micofenolato y metotrexate en pacientes con neumopatías intersticiales secundarias a EAS.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron las historias clínicas de 5 pacientes en seguimiento por afectación intersticial pulmonar secundaria a EAS que precisaron, en el transcurso de las cuales, el uso combinado de micofenolato y metotrexate para el control de los síntomas y de la progresión espirométrica tras el fracaso terapéutico con ciclofosfamida. Realizamos un análisis descriptivo sobre eficacia y seguridad en esta serie de casos. Registramos la dosis del fármaco, síntomas subjetivos, progresión de la función respiratoria, respuesta analítica y efectos secundarios de estos pacientes.

RESULTADOS: Obtuvimos una muestra de 5 pacientes, 2 mujeres y 3 hombres. Entre las enfermedades estudiadas, se encontraban un caso de síndrome de superposición y 4 casos de esclerodermia difusa. En los 5 casos, se había utilizado varias pautas de tratamiento con ciclofosfamida iv. a las dosis habituales de 500-750 mg mensuales con escasa respuesta o con respuesta inicial y posterior recaída, añadiéndose al tratamiento ácido micofenólico a dosis de 1,5-2,5 gr y metotrexate a dosis

de 5-10 mg vo o sc. Tras el cambio de tratamiento, los pacientes presentaron una mejora de la clase funcional significativa en todos los casos con una estabilización de la capacidad funcional respiratoria medida por espirometría y una mejoría de síntomas extrapulmonares, tales como la clínica articular y cutánea de la esclerodermia. El tratamiento fue bien tolerado en los 5 casos sin describirse efectos secundarios graves que obligaran a la retirada de ambos fármacos.

CONCLUSIONES: Bajo nuestra experiencia, la administración combinada de micofenolato asociada a dosis bajas de metotrexate, puede ser útil para el control sintomático de la disnea en pacientes afectos de enfermedad intersticial pulmonar secundaria a enfermedades sistémicas, especialmente en la esclerodermia, y es capaz de frenar el deterioro progresivo de la capacidad funcional respiratoria. La combinación de ambos fármacos, a diferencia de la ciclofosfamida en monoterapia, es capaz de mejorar la clínica extrapulmonar de dichos pacientes, en particular, la afectación articular y cutánea. La seguridad y tolerancia fue buena.

DERMATOSIS URTICARIAL NEUTROFÍLICA EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Gallardo Jiménez, P(1), Gómez Moyano, E(2), Márquez Gómez, N(1), Sánchez Morales, D(1), Portales Fernández, I (1), Sanz, A(3), De Ramón Garrido, E(1), Camps García, MT(1)

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio Medicina Interna (1). Servicio de Dermatología (2). Servicio de Anatomía Patológica (3). Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

OBJETIVOS: Describir un caso de una paciente con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y lesiones cutáneas de dermatosis urticarial neutrofílica (DUN).

MATERIAL Y MÉTODOS: Mujer de 40 años e historia de LES de 20 años de duración presentando múltiples manifestaciones durante su evolución como lupus cutáneo subagudo psoriasi-

forme, poliartritis, serositis, glomerulonefritis membranosa, hipocomplementemia y ANA, anti-DNA y anti-Sm positivos. Acudió a urgencias en varias ocasiones por episodios de suboclusión intestinal, y tras estudio con técnicas de imagen, se relacionaron con una infestación gástrica por *Anisakis simplex*. La paciente mejoró tras la extracción, mediante gastroscopia, de las dos larvas del parásito. Unos meses más tarde presentó lesiones cutáneas generalizadas pruriginosas, de aspecto urticariforme, de 24-48 horas de duración, que se mantuvieron durante 8 meses a pesar de tratamiento antihistamínico y glucocorticoideo (0.5 mg/kg/día). Pasado este tiempo y sin introducir cambios en la medicación, las lesiones fueron disminuyendo hasta su desaparición.

RESULTADOS: En el estudio histopatológico de la biopsia-punch cutánea se observó en la microscopía de luz una reacción inflamatoria de tipo urticarial, con abundantes neutrófilos, sin datos de vasculitis, y en la inmunofluorescencia depósitos granulares de C3 e IgG a lo largo de la unión dermoepidérmica, compatibles con el diagnóstico de DUN.

CONCLUSIÓN: Entre las numerosas formas de lesión cutánea del LES, se ha añadido recientemente esta entidad, DUN, que tiene una histología característica y puede también presentarse en otros procesos sistémicos, tales como la enfermedad de Still del adulto. Se han utilizado diferentes tratamientos, pero en nuestro caso la paciente mejoró tras unos meses de tratamiento con prednisona, coincidiendo con la mejoría de las alteraciones analíticas características de su LES.

EFICACIA DEL ROMIPLOSTIM EN LA TROMBOCITOPENIA SEVERA ASOCIADA AL SÍNDROME DE EVANS REFRACTARIA AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB: USO NO DESCRITO EN LA LITERATURA

Gonzalez Nieto, Jose Antonio; Alcoucer Diaz, Maria Reyes; Mariscal Vázquez, Gabriel; Fernández Cordero, Maria José; Ortiz López Esther; Martín Suárez, Ignacio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Área hospitalaria Juan Ramón Jiménez, Huelva.

OBJETIVOS: Evaluación de la eficacia del romiplostim en la trombocitopenia severa asociada al síndrome de Evans refractaria al tratamiento farmacológico convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS: Describimos un caso clínico de un paciente afecto del síndrome de Evans con una crisis de trombocitopenia severa resistente al tratamiento farmacológico convencional y con una excelente respuesta al tratamiento con romiplostim.

RESULTADOS: Describimos el caso de un hombre de 44 años con los antecedentes de inmunodeficiencia común variable, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y síndrome de Evans con una crisis de anemia hemolítica con excelente respuesta a rituximab en 2007, en tratamiento con prednisona 20 mg/d, azatioprina 50 mg/d e inmunoglobulinas intravenosas 60 gr. cada 21 días. El paciente ingresa en julio del 2009 por presentar epistaxis frecuentes y trombocitopenia de 3.000 plaquetas/mm³. Se inició tratamiento combinado con bolos de 1gr de metilprednisolona, prednisona 80 mg al día, bolos de inmunoglobulinas intravenosas diarias y un ciclo de rituximab a dosis de 375 mg/m² a la semana durante 6 semanas y posteriormente un bolo de ciclofosfamida de 500 mg, mantenido en todo momento plaquetas por debajo de 5.000 por mm³. Por ello, se inicia romiplostim a 1 mcg/kg sc a la semana durante 2 semanas y posterior aumento a 2 mcg/kg sc a la semana en las siguientes 2 semanas, consiguiendo una cifra de plaquetas de 252.000 por mm³. Tras las 4 semanas de tratamiento, el paciente fue sometido a esplenectomía terapéutica mostrando un bazo aumentado de tamaño y congestivo. Tras la intervención, la cifra de plaquetas se ha mantenido por encima de 600.000 por mm³ en todo momento con dosis bajas de corticoides, hidroxicloquina e inmunoglobulinas intravenosas cada 21 días.

CONCLUSIONES: El romiplostim es un peptibody que se une al receptor de la trombopoyetina expresado en la superficie de los megacariocitos estimulando la megacariopoyesis. Su uso está documentado en la purpura trombocitopenica inmune crónica. Bajo nuestra experiencia, la administración de romiplostim en pacientes con trombocitopenia severa asociada al síndrome de Evans y refractaria al tratamiento farmacológico convencional puede ser útil como paso previo a la esplenectomía terapéutica.

NUESTRA EXPERIENCIA EN EL USO DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRARRENALES EN PACIENTES LÚPICOS

Valiente De Santis, L; Portales Fernández IM; Sobrino Díaz B; Márquez Gómez I; Narankiewicz D; Buonaiuto V; De Ramón Garrido, E. Camps García, MT.

Unidad Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga).

OBJETIVOS: Describir los casos de pacientes con Lupus Eritematoso (LES) con manifestaciones extrarrenales que han recibido tratamiento con Ácido Micofenólico (AMF)

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo y prospectivo de los casos con formas extrarrenales de LES tratados con AMF. Se considera respuesta a la mejoría sintomatológica (Afectación del Estado General (AEG)) control global de la actividad de la enfermedad y/o reducción de esteroides

RESULTADOS: 25 pacientes con LES tratados con AMF, 28 episodios de tratamiento. En el momento del análisis 17 de los 25 se encuentran en tratamiento activo. Los motivos de tratamiento más frecuentes fueron la AEG y Corticodependencia (76%), Trasplante Renal (12%), y otros motivos (12%). El 88% eran mujeres. La edad media: 40,24 ± 13,2 años. El tiempo medio de evolución del LES: 12,6 ± 8,3 años. La duración media del tratamiento: 23,98 meses. En 7 ocasiones se utilizó Micofenolato de Mofetilo (MMF) a dosis

media de 1718,7 ± 525,1 mg/24h y en 20 fue Micofenolato Sódico (MS) a dosis media de 1368 ± 397,8 mg/24h. Hasta en un 78,6% el AMF se introduce con la intención de inducir la remisión de los síntomas. Los efectos secundarios: ninguno 60,7%; diarrea 10,8%; dispepsia 10,8%; infecciones 14%. SLEDAI, C3, Hb, Alb y creatinina analizadas al inicio y final del tratamiento tienden a mejorar, las dosis medias de prednisona se reducen de forma significativa 22,0 ± 16,2 mg frente a 7,6 ± 11,5 mg (p=0,001). La respuesta fue completa en el 75%, parcial en el 10,76%, nula en 3,6% e invalorable en 10,7%. Se describen dos recidivas de LES durante el tratamiento a dosis bajas (720 mg/24h y 500 mg/24h): un brote grave de Nefritis lúpica, se incrementó la dosis sin respuesta iniciándose Rituximab y Ciclofosfamida y un brote moderado de AEGI tras 55 meses de tratamiento se controló cambiando a MS a dosis medias-altas. El AMF se ha retirado en 9 episodios: 1 por mejoría, 3 por efectos adversos, 2 por brote de LES, 2 por decisión de la paciente y 1 por éxitus no atribuible.

CONCLUSIONES: El tratamiento con AMF en las formas de LES extrarrenal permite reducir la dosis media de esteroides y disminuye la actividad global de la enfermedad. No obstante se presentan algunos efectos adversos y en algún caso aparecen brotes de enfermedad aunque con dosis bajas de AMF.

LA SEXUALIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

García Morales, Marta¹; Moreno Higuera, Manuela¹; Peralta Ramírez, Isabel³; Ríos Fernández, Raquel²; Callejas Rubio, José Luis²; Ortego Centeno Norberto²;

¹ Residente Medicina Interna, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ² Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ³ Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología, Universidad Granada.

OBJETIVOS: Estudiar los distintos aspectos de la sexualidad en mujeres diagnosticadas de lupus eritematoso sistémico (LES) así como

las variables potencialmente responsables de la posible afectación de la sexualidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se han incluido 32 mujeres entre los 18 y los 65 años de edad diagnosticadas de LES según los criterios de la ACR de 1997.

Cada participante ha contestado tres cuestionarios para evaluar la función sexual (FSM), los rasgos psicopatológicos (SCL-90-R) y el estrés percibido por la propia paciente (E.E.P).

Resultados: El 50% de las participantes presentaban problemas de moderados-graves en la fase de deseo, el 30,3% en la de excitación, el 42,4% en la de lubricación, 21,2% en la fase de orgasmo y el 12,1% en la de penetración. Destaca además que el 9,1% presentaban ansiedad anticipatoria moderada-grave, 18,2% no disfrutaban y el 24,3% no estaban satisfechas con su sexualidad.

Con respecto a las variables predictoras de los problemas sexuales encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad de las pacientes y la fase de excitación, $[F(1,25)=7,652; p<=0,011]$, presentando menores puntuaciones de excitación las mujeres de mayor edad ($X=48.87$ años) con respecto a las más jóvenes ($x=38.73$ años). Por otro lado el estrés aparece como predictor del deseo, $[F(1,27)=4,834; p<=0,037]$, siendo las personas con mayor estrés (29,28 versus 19,6) las que mayores problemas tienen en esta fase. Por último encontramos que la depresión fue predictora del deseo, $[F(1,28)=4,922; p<=0,0035]$ encontrando que las mujeres que presentaban mayor depresión (83,06 versus 59,73) tenían menor deseo sexual.

CONCLUSIONES: Ante los resultados obtenidos, podemos afirmar no solo que existe una alta incidencia de trastornos sexuales en el LES sino además que la fase de deseo se ve afectada tanto por el estrés como por la depresión (menor excitación cuanto más estresada o depresiva esté la paciente), mientras que la edad tiene mayor repercusión en

la fase de excitación. De este modo y dada la alta incidencia de estrés y depresión de estas pacientes sería interesante tener en cuenta estos factores para mejorar así su sexualidad y por tanto su calidad de vida.

PSICOPATOLOGÍA EN PACIENTES CON LUPUS

García Morales, Marta¹; Fernández-Roldán, María Concepción¹; Peralta Ramírez, María Isabel³; Santos Ruiz, Ana³; Callejas Rubio, José Luis²; Ríos Fernández, Raquel²; Ortego Centeno, Norberto²

¹ Residente Medicina Interna, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ² Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. ³ Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología, Universidad Granada.

OBJETIVOS: Comprobar la incidencia de psicopatología en mujeres con Lupus así como analizar los diferentes aspectos psicopatológicos de las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en comparación con la población sana.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se han incluido 27 mujeres entre los 18 y los 65 años de edad diagnosticadas de LES según los criterios de la American College Rheumatology de 1997 y 30 mujeres sanas en el mismo rango de edad.

Cada participante ha contestado el cuestionario SCL-90-R en el que se evalúan diferentes síntomas de diferentes psicopatologías.

RESULTADOS: Hemos llevado a cabo diferentes ANOVAs para comparar si existen diferencias en la psicopatología entre ambos grupos. Los resultados encontrados mostraban diferencias estadísticamente significativas entre mujeres con lupus y mujeres sanas en somatización ($F(1,55)=104,62; p<0,00$), presentando las mujeres con lupus mayores niveles de somatización (78,37 versus 61,10); en la obsesión-compulsión ($F(1,55)=11,76; p<0,001$) presentando las mujeres con lupus mayores puntuaciones (72,15 versus 60,07), en la sensibilidad in-

terpersonal ($F(1,55)=4,54; p<0,039$) encontrando mayores puntuaciones en las mujeres con lupus que en las sanas (70,85 versus 53,13), en la depresión ($F(1,55)=8,67; p<0,005$), encontrando mayores niveles de depresión en las mujeres con lupus (69,89 versus 54,93) en la ansiedad ($F(1,55)=9,21; p<0,004$) presentando las mujeres con lupus mayores niveles de ansiedad (64,74 versus 52,03), en el índice de severidad global ($F(1,55)=58,23; p<0,00$) y el total de síntomas positivos ($F(1,55)=33,96; p<0,00$) en los que las mujeres con lupus muestran unas mayores puntuaciones con respecto a las sanas.

CONCLUSIONES: Ante estos resultados podemos concluir que a nivel general las pacientes con LES presentan puntuaciones muy altas en rasgos psicopatológicos como la somatización, las obsesiones-compulsiones, la sensibilidad interpersonal, la depresión y la ansiedad no presentando mas síntomas que la media en hostilidad, la ansiedad fóbica, la ideación paranoide y el psicoticismo. Además en estas subescalas se encontraron diferencias entre las mujeres con lupus y la población sana. Este es un primer acercamiento de la psicopatología del lupus y dada la importancia de los resultados obtenidos estudios con un número mayor de pacientes deberían ser desarrollados.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN LAS UVEÍTIS INMUNOLÓGICAS. RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Portales Fernández, Isabel¹; Gallardo Jiménez, Patricia²; Narankiewicz, Dariusz³; Del Río Pardo, María José⁴; Lara Rojas, Carmen⁵; De Ramón Garrido, Enrique⁶. H.R.U Carlos Haya. Málaga.

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab en las uveítis de causa inmunológica, idiopáticas, síndromes oftalmológicos o asociadas a enfermedades autoinmunes(UI).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional prospectivo de práctica clínica que incluye 18 pacientes con UI, corticodependientes o corticorresistentes según criterio del oftalmólogo, tratados con Adalimumab (40 mg/2 semanas) y seguidos prospectivamente con un protocolo establecido en una unidad multidisciplinaria (Oftalmología, Medicina Interna, Reumatología) de un centro de tercer nivel entre abril de 2007 y enero de 2010.

RESULTADOS: La edad media al inicio de la UI fue de 40,4 ± 15,2 años (rango: 18,1-73,4), y la de inicio del tratamiento con anti-TNF de 46,8 ± 15,3 años. Diez (55,6%) pacientes eran mujeres. Diez (55,6%), tenían formas idiopáticas; 4 (22,2%), síndromes oculares primarios (retinopatía birdshot, pars planitis y dos coroiditis multifocal con panuveítis); 3 (16,6%), enfermedad de Behçet y una (5,5%), enfermedad de Crohn. Diez pacientes con mantoux positivo recibieron tratamiento con isoniácida (300 mg/día) durante 9 meses y otra paciente hubo de suspenderlo a los 6 meses por elevación de enzimas hepáticas. Cuatro pacientes iniciaron terapia anti-TNF con Infliximab y otro con Etanercept, pero todos ellos continuaron con Adalimumab. La media de tiempo de tratamiento fue de 16,5 ± 11,7 meses (rango: 4,6-44,2). Dos pacientes se perdieron de seguimiento. La dosis media de prednisona (PD) al inicio del tratamiento anti-TNF fue de 34,9 ± 27,8 mg/día (rango: 4,0-100,0). Todos ellos pudieron suspenderla en una media de 5,2 ± 3,8 meses (rango: 0,7-10,8). Una paciente presentó un total de tres brotes de actividad leve y solo requirió PD tópica, pero 3 (16,6%) casos presentaron brotes graves y requirieron PD sistémica a dosis altas (4 y 3 meses y 14 días tras suspensión de la PD), siendo necesario pasar a una dosis semanal de adalimumab. Dos pacientes pudieron espaciar el tratamiento con adalimumab cada 3 semanas. No se registraron efectos adversos graves. Dos pacientes presentaron infección urinaria durante el seguimiento.

CONCLUSIONES: El tratamiento con Adalimumab en las UI que no responden a la PD puede ser una alternativa eficaz sin conllevar importantes efectos adversos y parece que más eficaz en casos no idiopáticos.

DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTI-TNF EN ALMERÍA

Cervantes Bonet, Beatriz; Barnosi Marín, Ana Celia; León Ruiz, Laura; Díez García, Felipe; Martínez Lirola, Miguel; Gómiz Rodríguez, Gema; Martínez Cortés, María Paz; Parra, Ginés

Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Almería

OBJETIVO: Los fármacos antiTNF aumentan la susceptibilidad a padecer infecciones bacterianas y por micobacterias. El objetivo de nuestro trabajo es describir la utilización de los distintos tratamientos antiTNF en nuestro hospital y los casos identificados de infección por micobacterias asociados a tratamiento antiTNF en la provincia de Almería desde el año 2006 al 2009, así como describir las características de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo. Revisión de la base de datos de Farmacia Hospitalaria de pacientes tratados con antiTNF en la provincia de Almería por cualquier indicación, revisión de la base de datos de pacientes con diagnóstico de infección por micobacterias (realizada por el grupo de investigación INDAL-TB) y revisión de historias clínicas de pacientes con tratamiento antiTNF que han desarrollado infección por micobacterias.

RESULTADOS: Desde el año 2006 al 2009 han recibido tratamiento antiTNF 528 pacientes, tratamientos indicados fundamentalmente por Reumatología, Dermatología, Digestivo y Medicina Interna. El 41,48% han recibido Etanercept, el 30,87% infliximab y el 27,65% adalimumab. En los años 2006,

2007, 2008 y 2009 recibieron tratamiento con etanercept 130 (53,5%), 141 (50,5%), 159 (48%) y 167 (42%) pacientes, con infliximab 69 (28,4%), 70 (25,1%), 76 (23%) y 95 (24%) pacientes y con adalimumab 44 (18,1%), 68 (24,4%), 94 (28,4%) y 135 (34%). Desarrollaron una infección activa por micobacterias 4 pacientes: hubo 2 casos de tuberculosis pulmonar (en un paciente con espondilitis anquilopoyética en tratamiento con infliximab y metotrexate y en un paciente con psoriasis que recibía tratamiento con etanercept), 1 caso de tuberculosis miliar (en un paciente con espondilitis anquilopoyética en tratamiento con infliximab y metotrexate) y 1 caso de infección pulmonar por micobacterium fortuitum (en un paciente con AR en tratamiento con etanercept, metotrexate y esteroides). Uno de estos pacientes fue diagnosticado de infección tuberculosa latente, por lo que recibió isoniazida 1 mes antes del inicio de tratamiento con infliximab.

CONCLUSIONES: En los últimos años se aprecia un cambio en la utilización de los distintos fármacos antiTNF, con un aumento de la utilización de adalimumab y un descenso del etanercept y del infliximab.

En nuestros pacientes, los casos de infección por micobacterias han aparecido en pacientes tratados con infliximab y etanercept.

SÍNDROME DE SJÖGREN Y CRIOGLOBULINEMIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ayala Gutiérrez, MMar; Chaves Peláez, Marina; García González, I.; Bonaiuto V; Gallardo Jiménez, P; Sobrino Díaz, B; De Ramón Garrido, E y Camps García

Mujer de 56 años diagnosticada de Sjögren hace 14 por presentar xerostomía, xeroftalmía, poliartritis, schirmer positivo, ANA+; antiRo y antiLa. Durante su seguimiento recibió tratamiento con AINES y esteroides a dosis media junto a MTX por poliartritis severa. Permaneció estable hasta febrero 09

en que comienza de forma brusca con astenia, epigastralgia severa y deterioro progresivo de la función renal por lo que ingresó en nefrología precisando hemodiálisis. Entre las pruebas realizadas destaca Cr 5,4, C3 69; C4 <5, F Reumatoide y crioglobulinas positivas. Marcadores de virus C (-). ANCA P y C (-). Proteinuria en rango nefrótico, hematuria y leucocituria. En la biopsia renal se observan glomérulos con masiva oclusión por trombos de inmunoglobulinas, diagnosticándose de glomerulonefritis crioglobulinémica. La paciente junto a la diálisis recibe tratamiento con bolos de metilprednisolona (MP) 1 grlv/5d) y 1 gr de ciclofosfamida Iv (CF), sin conseguir respuesta, por lo que se comienza con plasmáferesis y Rituximab (pauta de linfoma). Tras este Tº se observa mejoría paulatina de la función renal hasta recuperación total de la misma a los tres meses del Tº. Como complicación en el ingreso presentó TVP en MIlzdo por lo que se anticoaguló con dicumarínicos. Ocho meses después, estando en pauta descendente de esteroides (5 mg), comienza de nuevo con astenia, fiebre, epigastralgia, lesiones cutaneas purpúricas en MI y abdomen y de nuevo deterioro de la función renal con crioglobulinas positivas y nueva biopsia renal con oclusión capilar por trombos de material proteináceo, PAS + con IF + para IgG, IgA, IgM, C3, Kappa y Lambda. Tras el nuevo dtco de glomerulonefritis secundario a crioglobulinemia se instaura Tº con bolos de Metilprednisolona, 1 gr CFV y 6 sesiones de plasmáferesis, más 4 dosis semanales de Rituximab junto a hemodiálisis. Al mes del tratamiento recuperación de la función renal.

Conclusión: Destacar este caso por su rareza y por su evolución recurrente ya que la afectación renal por crioglobulinemia es una manifestación infrecuente en el S.Sjogren. Por otro lado estar atento a su diagnóstico pues conlleva graves consecuencias si no se actúa con rapidez tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y por

ultimo resaltar el papel del rituximab en la mejoría de la paciente junto a la plasmáferesis.

INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTI-TNF EN LA POBLACIÓN DE ALMERÍA

Barnosi Marín, Ana Celia; Cervantes Bonet, Beatriz; León Ruiz, Laura; Díez García, Felipe; Martínez Lirola, Miguel; Sánchez López, Purificación; Esteban Moreno, Mº Angeles; López Lloret, Ginés

Servicio de Medicina Interna. Hospital Torre-cárdenas. Almería

INTRODUCCIÓN: El riesgo de tuberculosis está aumentado en pacientes con tratamiento anti-TNF. Según la base de datos realizada por la FDA en Estados Unidos, la incidencia de tuberculosis de 1998 a 2002 fue de 54 y 28 casos x 100000 pacientes tratados con infliximab o etanercept. En estudios realizados en España (BIOBADASER, base de datos de la Sociedad Española de Reumatología en productos biológicos) esta incidencia es mucho mayor, siendo de 1900 casos por 100000 pacientes tratados con infliximab en el año 2000. La incidencia en España en la población general en este mismo año fue de 21 casos x 100000 habitantes.

OBJETIVO: El objetivo de nuestro trabajo es analizar el riesgo de tuberculosis en los pacientes que toman anti-TNF en la provincia de Almería, donde la tasa de incidencia duplica la de Andalucía y la de España.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohortes retrospectivo, revisando la base de datos de Farmacia Hospitalaria de pacientes tratados con antiTNF en la provincia de Almería por cualquier indicación desde el año 2006 a 2008, revisión de la base de datos de pacientes diagnosticados de TBC (información aportada por el grupo de investigación INDAL-TB) y revisión de historias clínicas de pacientes con tratamiento antiTNF que han desarrollado infección por micobacterias.

RESULTADOS: Desde el año 2006 al 2008 han recibido tratamiento anti-TNF 415 pacientes. Se diagnosticaron 2 casos tuberculosis en pacientes que recibían tratamiento con infliximab. La IA de tuberculosis de 2006 a 2008 en la provincia de Almería es de 76 casos x 100000 habitantes, mientras que la IA de tuberculosis en este mismo periodo de tiempo en pacientes con tratamiento antiTNF es de 481 casos x 100000. El RR de infección tuberculosa es de 6,32 y el NND es de 246,5 pacientes.

CONCLUSIONES: El riesgo de tuberculosis es mayor en los pacientes que reciben tratamiento con infliximab.

Los pacientes que reciben tratamiento antiTNF en la provincia de Almería tienen un riesgo 6 veces mayor de infección tuberculosa activa que la población general.

La incidencia de tuberculosis encontrada en nuestra población tratada con antiTNF es más baja que las publicadas en el año 2000, lo que atribuimos a que se están realizando las medidas preventivas recomendadas.

EVOLUCIÓN SATISFATORIA UN AÑO DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO EN UN CASO DE UVEÍTIS CON NEFRITIS TÚBULOINTERSTICIAL

Portales Fernández, Isabel1; Valiente De Santis, Lucía2; Sobrino Díaz, Beatriz3; Del Río Parado, María José4; Sánchez Morales, David5; Vallejo Herrera, Verónica6; De Ramón Garrido, Enrique7; Camps García, María Teresa8. H.R.U Carlos Haya. Málaga.

OBJETIVOS: se describe un caso de uveítis con nefritis túbulointersticial con excelente evolución ante la terapia corticoidea tras un año de evolución.

MATERIAL Y MÉTODOS: se exponen la forma de presentación y evolución clínica del caso.

RESULTADOS: se trata de un varón de 65 años con antecedentes de dislipemia e hipertrofia benigna de próstata que inicia uveítis anterior no granulomatosa, que se

hace bilateral en unos días, habiendo iniciado terapia tópica y 50 mg de prednisona (PD) oral. Tras ello se asocia síndrome febril de hasta 38,5°C y astenia, anorexia y náuseas. Sin alteraciones a la exploración, muestra creatinina de 2,1 mg/dl y Hb 13,2 g/l y VSG 58 mm con estudio analítico de autoinmunidad negativo. Un mes después, ya sólo con terapia local ocular, se agrava el cuadro descrito y se detecta creatinina de 7 mg/dl con proteinuria de 1,4 g/l y Hb +, con sedimento normal. De nuevo el estudio de autoinmunidad que incluye ANA y ANCA es negativo, por lo que se realiza biopsia renal, instaurándose prednisona 1 mg/kg/día ante la sospecha de nefritis túbulointersticial asociada a uveítis. Posteriormente se confirma un intersticio fibroedematoso con infiltrado inflamatorio mononuclear y algunas células plasmáticas, tubulitis y daño epitelial tubular sin vasculitis. La inmunofluorescencia fue negativa. Durante los siguientes doce meses ha presentado estabilidad clínica con práctica normalización de la función renal y normalización de los parámetros analíticos (anemia y VSG) y sin nuevos brotes de uveítis, estando actualmente con 10 mg al días alternos de prednisona.

CONCLUSIONES: el síndrome TINU (nefritis túbulointersticial y uveítis) es muy poco frecuente (existen 200 casos publicados), pero requiere de un diagnóstico y tratamiento precoces para evitar la progresión a fibrosis intersticial y fallo renal.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS Y AFECTACIÓN CARDIACA

León-Ruiz, Laura. León-Ruiz Laura; Barnosi-Marin Ana Celia; Cervante Bonet Beatriz. Servicio Medicina Interna, Hospital Torrecárdenas.

OBJETIVO: Analizar la frecuencia y características de la afectación cardiaca en nuestros pacientes con miopatía idiopática inflamatoria (MI).

MATERIAL Y METODO: Revisión de historias

clínicas de pacientes con diagnóstico de MI en nuestra consulta en los últimos 5 años.

RESULTADOS: De 6 pacientes con MI, 3 (50%) presentaron alguna manifestación cardiaca (tabla 1).

Paciente 1: mujer de 74 años con FRCV en estudio desde hacía 7 meses por dolores torácicos, sd de Takotsubo y posterior BAV. Tras estudio, se diagnosticó de polimiositis con enfermedad intersticial pulmonar y afectación cardiaca; recibió tratamiento con esteroides y ciclofosfamida mejorando de la afectación muscular pero persistiendo la disfunción cardiaca.

Paciente 2: mujer de 48 años con antecedentes de adenocarcinoma de mama, que es diagnosticada 5 meses antes de MI, realizaba tratamiento con esteroides y azatioprina. Ingresa por insuficiencia cardiaca global, comprobándose por ecocardiografía disfunción ventricular severa, se practicó gammagrafía cardiaca y cateterismo+biopsia cardiaca que confirmaron la existencia de miocarditis activa y signos de fibrosis. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas 6 meses, mejorando discretamente la función ventricular (FE 20%→35%).

Paciente 3: varón de 72 años con antecedentes de HTA y FA crónica. Dx de MI en 2007 sin clínica cardiaca pero con enzimas musculares cardiacas elevadas y tórpida respuesta a múltiples tratamientos inmunosupresores ensayados. Eco-

cardiográficamente no mostró alteraciones ni disfunción de VI. Finalmente falleció por infección oportunista.

CONCLUSIONES: La afectación cardiaca en las MI se suele presentar de manera subclínica, siendo la insuficiencia cardiaca una manifestación tardía. Es necesario un despistaje activo y precoz, para un abordaje terapéutico inicial más agresivo que pudiera evitar complicaciones (BAV y disfunción ventricular).

UVEÍTIS BILATERAL EN RELACIÓN CON INFECCION POR COXIELLA BURNETTI

Montero Mateos Enrique, Galván Cano J, Chinchilla Palomares Eduardo, González Pulido Cristina, Castillo Palma M^o Jesús, González León Rocío, García Hernández Francisco José, Rueda Rueda Trinidad, Sánchez Román Julio. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

OBJETIVOS: La uveítis es un fenómeno inflamatorio ocular que puede producirse en el contexto de enfermedades infecciosas (TBC, sífilis, CMV), sistémicas no infecciosas (artritis crónica juvenil, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, enfermedad de Behçet), y con mayor frecuencia, idiopáticas. En la inflamación ocular juegan un papel muy importante mecanismos autoinmunes sobre los tejidos oculares

	edad/sexo	Tipo MI	clínica	pruebas	CPK /tropl	TTO
1	74/mujer	PM	BAV	EcoC/ECG/_gf	1531/1.24	Ctc/CFM/AZA
2	48/mujer	DM	ICC	ECG/EcoC/_gf/bx	199/0.21	Ctc/AZA/lgs
3	72/varon	PM	Ø	ECG/EcoC	3691/0.78	Ctc/AZA/lgs/Rtxm

PM: polimiositis; DM dermatomiositis; BAV bloqueo auriculoventricular; ECOC: ecocardiografía; _gf: gammagrafíacardiaca; ctc: corticoides; CFM: ciclofosfamida; AZA: azatioprina; lgs: inmunoglobulinas; Rtxm: rituximab

desencadenados por el proceso de base. Describimos el caso de una paciente que presentó una pars planitis bilateral en el contexto de infección aguda, en resolución, por *Coxiella burnetti*.

RESULTADOS: Mujer de 52 años que vive en medio rural y consulta en agosto 2008 por fiebre, astenia, ictericia, coluria y aumento de transaminasas. Se diagnostica de hepatitis presuntamente viral. En septiembre acude a urgencias por disminución de agudeza visual bilateral. Se diagnostica de uveítis anterior bilateral, hipertensiva en ojo izquierdo, y se pauta tratamiento tópico corticoideo, ciclopléjico e hipotensor. Tras 6 días empeora la agudeza visual y se desarrolla pars planitis bilateral con intensa vitritis, para cuyo control se administran bolos de corticoides intravenosos. En la valoración general fueron negativos la determinación de autoanticuerpos y la serología para VIH, VEB, VHS, CMV, VHC, toxoplasma y lúes. Se diagnostica de panuveítis autoinmune no granulomatosa y se pauta tratamiento con deflazacort (60 mg en pauta descendente). Continuaba con patrón de hepatitis colestásica. Posteriormente nos llega un resultado positivo de serología para *Coxiella Burnetti* frente a antígenos de fase II a título > 1/512. Se pauta tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 horas, durante 15 días, con recuperación completa.

CONCLUSIONES: La uveítis anterior e intermedia se han objetivado en el contexto de infecciones sistémicas y enfermedades del colágeno, si bien apenas hay descritos casos ante infección aguda por *Coxiella burnetti*. Parece producida por mecanismo autoinmune, con formación de inmunocomplejos dentro del tracto uveal que se depositan y producen inflamación local (mecanismo de hipersensibilidad tipo III ante antígenos de la infección). Cabe considerar su diagnóstico ante un contexto clínico-epidemiológico congruente. Aunque los casos comunicados son anecdóticos, no se puede descartar que algunas uveítis diag-

nosticadas de idiopáticas se encuadren dentro de las manifestaciones clínicas de una entidad frecuente en nuestro país como es la Fiebre Q.

SÍNDROME ANTICOAGULANTE LÚPICO - HIPOPROTROMBINEMIA: DESCRIPCIÓN DE 2 CASOS CON TROMBOSIS Y HEMORRAGIAS

González Nieto, José Antonio; Ortiz López Esther; Mariscal Vázquez, Gabriel; Quattrino, Silvia; Páez Rubio, María Inmaculada; Martín Suárez, Ignacio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Área hospitalaria Juan Ramón Jiménez, Huelva.

OBJETIVOS: Evaluación del tratamiento y evolución de dos pacientes con manifestaciones trombóticas y hemorrágicas en contexto del síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia.

MATERIAL Y MÉTODOS: Describimos dos casos clínicos de dos pacientes afectados de síndrome antifosfolípido primario (SAF) que debutaron con fenómenos hemorrágicos y alargamiento del tiempo de protrombina asociados a la presencia de anticuerpos anti-protrombina (APTA).

RESULTADOS:

Caso 1: Hombre de 40 años con antecedentes de SAF primario diagnosticado a partir de un episodio de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP) anticoagulado, que presenta un episodio de hematoma suprarrenal bilateral espontáneo con TP 12,88 y TTPA > 6 que no corrigieron con plasma. Se detectaron APTA IgG a títulos altos. Tras iniciar tratamiento con enoxaparina 60 mg/24h, corticoides y azatioprina 50 mg/12h, desaparecieron los fenómenos hemorrágicos con corrección del TP y negativización de los APTA. Presentó dos eventos trombóticos que desaparecieron con un aumento de la enoxaparina a 120 mg/d.

Caso 2: Mujer de 35 años con antecedentes de SAF primario y episodios de metrorragias y epistaxis con alargamiento del TP, plaquetopenia y positividad de los APTA a títulos altos, corrigiendo el alargamiento del TP y la plaquetopenia tras la instauración de cloroquina 250 mg/d y corticoides a bajas dosis, desapareciendo las hemorragias y los APTA se mantuvieron positivos a títulos bajos. Posteriormente, presentó un episodio de TVP de vena cava superior siendo anticoagulada, tras lo cual, presentó un hematoma subdural espontáneo. Tras la estabilización, se intentó dosis intermedia de enoxaparina, desarrollando un hematoma de pared abdominal en el lugar de inyección. Actualmente está con ácido acetilsalicílico 150 mg/d e hidroxiclороquina 200 mg/d sin nuevos episodios trombóticos y hemorrágicos.

CONCLUSIONES: El síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia es una manifestación rara del SAF que hay que sospechar en aquellos pacientes con SAF, hemorragias y alargamiento del TP. En estos pacientes es necesario el tratamiento inmunosupresor para el control de las hemorragias. El tratamiento anticoagulante o cierto grado de actividad anti-factor Xa puede ser necesaria debido a la coexistencia de fenómenos trombóticos.

TRATAMIENTO ANTIANDRÓGENICO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ¿UNA POSIBLE RELACIÓN?

Quattrino, S.; Páez Rubio, M.I.; Ortiz López, E.; Pérez Muñoz, B.; Benito Conejero, S.; Martín Suárez, I.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna. Área Hospitalaria Juan Ramón Jiménez Huelva.

OBJETIVO: Conociendo el papel de los estrógenos en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes y de los andrógenos como antagonistas de la respuesta

inflamatoria, nuestro objetivo es estudiar si en los pacientes que realizan un tratamiento antiandrogénico, hay una relación con una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes (EA).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo retrospectivo en el cual hemos revisado las historias clínicas de tres pacientes afectos de neoplasia prostática y sometidos a bloqueo androgénico, analizando algunas variables cuantitativas a través de la realización de un protocolo de recogida de datos.

RESULTADOS: Se trata de tres varones con una edad media de 70 años, diagnosticados de Adenocarcinoma prostático, que no habían sido sometidos a intervención quirúrgica y que recibieron tratamiento con bloqueo hormonal (flutamida + análogos de LHRH). A los 6-12 meses desde el comienzo del tratamiento desarrollan una EA. En el primer caso, el paciente presentó un cuadro de artralgias y fiebre siendo diagnosticado de enfermedad de Still del adulto, realizando tratamiento con corticoides con evolución muy favorable. En el segundo caso, el paciente desarrolló una clínica compatible con Sd. Sjogren primario con afectación pulmonar incipiente e hipertensión arterial pulmonar tratándose con corticoides, hidroxiquina, piridostigmina, calcio antagonistas y bosentan con buena respuesta. A los 4 años, presenta un brote de espondiloartropatía indiferenciada que se trató con salazopirina. El tercer paciente, desarrolló un síndrome seco asociado a una polimiositis inflamatoria, una artritis de mano y una esclerodermia localizada. Realizó tratamiento con corticoides, AINES, D-penicilamina y priridostigmina con respuesta favorable y remisión completa. El paciente falleció por complicaciones secundarias a la enfermedad prostática. En todos los casos, se mantuvo el tratamiento con bloqueo hormonal por su patología de base, a pesar de la comitante EA.

CONCLUSIONES: Aunque en la literatura no hayamos encontrado estudios que de-

muestren la asociación entre bloqueo androgénico y aparición de enfermedades autoinmunes y, aunque no dispongamos de una muestra mayor, creemos interesante plantear la posibilidad de una más que probable asociación entre ambos, al favorecer el tratamiento un estado de hiperestrogenismo basal.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL NEUROBEHÇET EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Gómez Ramírez, Susana 1; Ferro Expósito, Ana Belén 1; Hidalgo Conde, Ana 1; Espada Muñoz, Juan Francisco 1; Martín Morales, Raquel 1; De Haro Liguier, Manuel 2; Rodríguez Andreu, José 2; González Santos, Pedro 1.

1 Medicina Interna, 2 Sección de Reumatología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga (Málaga)

OBJETIVOS: El pronóstico de la enfermedad de Behçet (EB) depende del espectro clínico siendo la afectación neurológica una de las principales causas de morbilidad y discapacidad. La cefalea es una manifestación frecuente en la EB aunque no se ha demostrado una relación con la afectación inflamatoria del sistema nervioso. El objetivo de este trabajo es conocer las características clínicas de la enfermedad neurológica en la EB en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo sobre 22 pacientes con diagnóstico de EB según los criterios del Grupo Internacional de Estudio para la EB. Se registraron las manifestaciones neurológicas y resultados de las pruebas de imagen a lo largo de la evolución.

RESULTADOS: El 50% de los pacientes (5 hombres, 6 mujeres) han presentado afectación neurológica. Forma clínica: 100% parenquimatosa; 6 monofásica, 3 recurrente, 1 progresiva. La edad media de presentación fue de 36 años, constituyendo el debut de la enfermedad en el 9,1% de los casos. El desarrollo de neurobehçet es más frecuente entre los pacientes que han presentado cefalea

(75% vs 20%, p: 0.01, Test Exacto de Fisher). Entre los hallazgos radiológicos destacan las lesiones troncoencefálicas-cerebelosas, seguidas de las hemisféricas. La RMN cerebral fue normal al debut del neurobehçet en el 72.8% de los casos.

CONCLUSIONES: En nuestro medio la afectación neurológica tiene una prevalencia mayor a la esperable, constituye con frecuencia el debut, se precede de cefalea en la mayoría de los casos y puede presentarse con resonancia normal. Esto nos lleva a plantear que la EB debe tenerse en cuenta en el diagnóstico del paciente con manifestaciones neurológicas y pruebas de imagen inicialmente normales. Por otra parte, la cefalea no debe considerarse un síntoma menor en la EB; debe interrogarse al paciente sobre su presencia y realizarse una evaluación neurológica periódica a aquellos que la presenten.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES RO52, RO60 Y LA EN EL HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS (2002-2009)

Menor Almagro R., Rodríguez Gutiérrez JF*, Jurado Roger A**, Cardiel Ríos M***, Paez-Camino Carrillo M, De la Iglesia Salgado JL, Ruiz Tudela MM, Grandal Delgado Y, Solís Díaz R, Carrasco Cubero C, Perez Venegas JJ, Salaberri Maestrojuan J.

Sección de Reumatología, * Laboratorio de Inmunología, Hospital de Jerez de la Frontera. ** Laboratorio de Inmunología Hospital de Cádiz (Cádiz). *** Hospital Civil Dr Miguel Silva, Morelia

INTRODUCCION: Diversos anticuerpos han mostrado su utilidad en enfermedades autoinmunes. Son marcadores de diagnóstico, de pronóstico o de alguna manifestación clínica. Decidimos conocer la utilidad clínica y las diversas asociaciones de los anticuerpos RO52, RO60 y LA en un hospital de referencia en el sur de España.

SUJETOS DEL ESTUDIO: Se analizaron re-

prospectivamente los datos de todas las muestras consecutivas recibidas en el Laboratorio de Inmunología para estudio de anticuerpos antinucleares (ANA) durante el periodo comprendido entre Junio de 2002 a Diciembre de 2008. A las muestras positivas para ANA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) a título superior a 1/80 se les realizó un inmunoensayo en línea comercial (INNOLIA-ANA). Finalmente se incluyeron en el estudio 130 pacientes con muestras positivas para alguno de los autoanticuerpos Ro52, Ro60 o La. **VARIABLES:** Dependientes: Cada una de las posibles combinaciones de resultados de Ro52, Ro60 y La; es decir: 52+60+La+, 52+60+La-, 52+60-La+, 52+60-La-, 52-60+La+, 52-60+La-, 52-60-La+. Independientes: edad, sexo, diagnóstico, variables diagnósticas, patrón por IFI, resultado del inmunoensayo, variables clínicas características de cada diagnóstico y variables de laboratorio (anemia, leucopenia, linfopenia, plaquetopenia, disminución del complemento, hipergammaglobulinemia, factor reumatoide +, disminución de las hormonas tiroideas).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se calcularon las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, y la media, desviación estándar y valor mínimo y máximo para la variable cuantitativa. Se analizó la asociación de cada una de las variables resultado frente a las variables predictoras. Para ello se utilizaron tablas de contingencia y se calculó la X² o la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS: De los 130 pacientes, el 92,3% fueron mujeres y el 7,7% varones, con edades comprendidas entre 10 y 76 años (media: 43). El diagnóstico más frecuente fue Síndrome de Sjögren (68 pacientes/62%) y de ellos la mayoría fue primario (46 casos), el segundo diagnóstico

más frecuente fue LEG (53 casos/40.8%). El patrón moteado fino fue el más frecuente 88 casos (67.7%). La siguiente tabla resume las asociaciones significativas.

CONCLUSIONES: La combinación de anticuerpos pudiera ser de utilidad clínica ya que estas asociaciones tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas. Valdría la pena explorar su utilidad en otros grupos étnicos.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA EXUDATIVO EN PACIENTE CON PANARTERITIS NODOSA COMO MANIFESTACION DE NUEVO BROTE

González Doce, Víctor; Hueso Monge, Sara; Anglada Pintado, Juan Carlos; Bocanegra Muñoz, Carmen; Marín Dueñas, Daniel; Jiménez Arjona, Josefa.

Sección de Medicina Interna. Hospital SAS de Jerez

INTRODUCCION: La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis sistémica necrotizante que afecta a arterias musculares de mediano y pequeño calibre, y que suele afectar a adultos de edad media, aumentando su incidencia con la edad. Las manifestaciones clínicas suelen ser muy variadas, incluyendo afectación neurológica, articular, cutánea, renal, gastrointestinal, testicular, ocular, entre otras. Presentamos el caso clínico de un paciente con PAN conocida en aparente remisión que debutó con disminución de la agudeza visual unilateral en relación con derrame exudativo de retina.

CASO CLÍNICO: Paciente de 44 años de edad, con antecedentes personales de tiroiditis de Hashimoto conocida desde hace 5 años en situación de eutiroidismo. Diagnosticado de PAN un año y medio antes, tras aparecer dolor testicular intenso y efectuarse biopsia de testículo y epidídimo. Realizó tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día asociada a ciclofosfamida oral durante aproximadamente 1 año,

con buena evolución clínica y analítica. Actualmente con prednisona 30 mg en pauta descendente.

Acude a Consulta de Medicina Interna refiriendo pérdida de agudeza visual en ojo izquierdo de una semana de evolución e importante afectación de su estado general. En la analítica efectuada se comprueban datos sugestivos de actividad inflamatoria.

Tras valoración por el Servicio de Oftalmología realiza angiogluorescencia ocular que resulta normal. En OCT (Tomografía de Coherencia óptica) se comprueba la existencia de un derrame de retina exudativo en ojo izquierdo.

Se inicia tratamiento con bolus de metilprednisolona de 1 g/día/5 días para luego proseguir con prednisolona 80 mg/día, asociando ciclofosfamida en bolus mensuales, objetivándose mejoría tanto analítica como de su afección ocular.

DISCUSIÓN: Las manifestaciones oculares de la PAN incluyen conjuntivitis o escleritis necrotizantes, neuropatía óptica, vasculitis retiniana o parálisis de los nervios oculomotores, se estiman en el 10-20% de los pacientes, aunque la participación real es probablemente mayor, ya que quedan enmascaradas por el cuadro general más grave. El desprendimiento de retina exudativo asociado a PAN ya fue descrito en 1976 por Kielar, y aunque no es la manifestación ocular más típica, debe considerarse entre el diagnóstico diferencial. El origen de dicho desprendimiento sería la isquemia coroidea, dejando sin irrigación el epitelio pigmentario.

BIBLIOGRAFÍA:

- Clinical manifestations and diagnosis of polyarteritis nodosa. Uptodate 17.3.
Watts, R.A. et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1156.
Kielar, R.A. Exudative retinal detachment and escleritis in polyarteritis. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 694-698.
Akova, YA. Jobbur, N.S., Foster, C.S. Ocular presentation of polyarteritis nodosa. *Ophthalmology* 1993; 100: 1775.

ÍNDICE

- 48 INICIO DE RITUXIMAB TRAS UN FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE
- 48 INICIO DE RITUXIMAB TRAS UNA INFECCION PROTESICA EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADA PREVIAMENTE CON ANTI TNF
- 49 NUESTRA EXPERIENCIA EN EL USO DE BOSENTÁN COMO TRATAMIENTO DEL FENÓMENO DE RAYNAUD (FR) GRAVE EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES (EA).
- 49 INCIDENCIA DE CÁNCER EN UNA COHORTE MALAGUEÑA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 50 SÍNDROME DE SJÖGREN Y EMBARAZO
- 50 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE UNA COHORTE MALAGUEÑA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 51 ASSOCIATION OF THE C8ORF13-BLK REGION WITH SYSTEMIC SCLEROSIS IN NORTH-AMERICAN AND EUROPEAN POPULATIONS
- 51 GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN SYSTEMIC SCLEROSIS IDENTIFIES NOVEL SUSCEPTIBILITY LOCI
- 52 A REPLICATION STUDY CONFIRMS THE INFLUENCE OF MIF POLYMORPHISMS IN THE CLINICAL EXPRESSION OF SCLERODERMA
- 52 ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PTPN22 GENE POLYMORPHISMS IN SYSTEMIC SCLEROSIS
- 53 DESARROLLO DE TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO EN ENFERMEDAD DE CROHN TRATADA CON INMUNOSUPRESORES
- 53 HIPOVITAMINOSIS D EN PACIENTES CON LUPUS
- 54 AUTOINMUNIDAD Y ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD: ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN EL HOSPITAL DE JEREZ DURANTE 1 AÑO
- 54 TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE FORMAS RESISTENTES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁ NEO-MUSCULARES
- 49 SÍNDROME DE SCHOENLEIN-HENOCH: A PROPOSITO DE UN CASO
- 50 MUJER DE 76 AÑOS CON ENFERMEDAD DE STILL Y AFECTACIÓN PULMONAR
- 50 USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA DE NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN PATOLOGÍA CUTÁNEA
- 51 PANICULITIS LÚPICA EN REGIÓN PERIPAROTÍDEA
- 51 CHILBLAIN LUPUS O LUPUS PERNIO: ANÁLISIS DE SEIS CASOS Y REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
- 52 MANEJO DE LA GESTACIÓN DE ALTO RIESGO EN UNA UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TROMBOSIS
- 52 TERAPIA CON BIOLÓGICOS. EXPERIENCIA CLÍNICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTEMICAS
- 52 ANÁLISIS DIFERENCIAL DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). CORRELACIÓN CON EL PATRÓN DE CITOQUINAS PLASMÁTICAS
- 53 SEGUIMIENTO INMUNOLÓGICO Y CLÍNICO DE UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE PÉNFIGO FOLIÁCEO TRATADA CON RITUXIMAB
- 53 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- 54 HIPOVITAMINOSIS D Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN UNA COHORTE DE ENFERMOS DE CROHN DE LA PROVINCIA DE GRANADA
- 54 DENSIDAD MINERAL ÓSEA BAJA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: FACTORES RELACIONADOS Y SITUACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO
- 54 EL GEN STAT4 PARECE INFLUIR EN LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LOS FENOTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA
- 54 TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE FORMAS RESISTENTES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS. EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS
- 55 NIÑA CON 10 AÑOS CON DERRAME PERICARDICO SEVERO: SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS
- 55 ARTERITIS DE TAKAYASU. REVISIÓN DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS EN NUESTRO CENTRO
- 56 POLIMIOSITIS IDIOPÁTICA PRIMARIA (SÍNDROME ANTISINTETASA) ASOCIADA A PROBABLE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: A PROPÓSITO DE UN CASO
- 56 VARÓN DE 78 AÑOS CON INFLAMACIÓN ORBITARIA BILATERAL
- 57 SÍNDROME DE BUDD-CHIARI COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE UN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- 57 LESIONES LUPUS ERITEMATOSO AGUDO-LIKE EN UN LACTANTE CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (EGC) Y TRATAMIENTO CON VORICONAZOL
- 58 LESIONES LUPUS ERITEMATOSO AGUDO-LIKE EN UN LACTANTE CON ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA (EGC) Y TRATAMIENTO CON VORICONAZOL
- 58 URTICARIA VASCULITIS: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 20 CASOS
- 59 LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO ASOCIADO A ERITEMA MULTIFORME
- 59 PÚRPURA PIGMENTARIA CON EXCELENTE RESPUESTA A FOTOTERAPIA
- 60 RITUXIMAB Y CRIOGLOBULINEMIA: VISTEME DESPACIO QUE TENGO PRISA
- 60 EXPERIENCIA CON TERAPIA BIOLÓGICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTEMICAS DE UN HOSPITAL COMARCAL
- 61 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
- 61 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y FORAMEN OVAL PERMEABLE
- 62 SÍNDROME SICCA POR AMILOIDOSIS ASOCIADA A MIELOMA MÚLTIPLE DE CADENAS LIGERAS (AL) COMO FORMA DE PRESENTACIÓN
- 62 MIXOMA AURICULAR IZQUIERDO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO
- 63 ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SU ASOCIACIÓN CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS
- 63 IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VARIANTE FUNCIONAL EN EL GEN IL18 MEDIANTE UN ESTUDIO DE ASOCIACIÓN EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 64 PARTICULARIDADES GENÉTICAS EN UNA FAMILIA CON FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR Y SU CORRELACIÓN CON LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD
- 64 PREVALENCIA DE INFECCIONES GRAVES EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 64 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN LAS UVEÍTIS INMUNOLÓGICAS. RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA
- 65 HIPERTENSIÓN PULMONAR DE MECANISMO MULTIFACTORIAL NO ACLARADO (GRUPO V DE LA CLASIFICACIÓN DE DANA POINT 2008) EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR
- 66 COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTITOPoisOMERASA Y ANTICENTROMERO EN UNA PACIENTE CON ESCLERODERMIA (UNICO CASO EN UNA SERIE DE 156)
- 66 REACCIONES ADVERSAS POR LA ADMINISTRACION DE FARMACOS BIOLOGICOS: EXPERIENCIA CLINICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTEMICAS
- 67 BOSENTÁN EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS PULMONAR DE LA ESCLERODERMIA
- 67 USO DE MICOFENOLATO EN VASCULITIS ANCA +. DESCRIPCIÓN Y EXPERIENCIA CLINICA EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS
- 68 TERAPIA COMBINADA INMUNOSUPRESORA CON MICOFENOLATO Y METOTREXATE EN NEUMOPATIAS INTERSTICIALES SECUNDARIAS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTEMICAS
- 68 DERMATOSIS URTICARIAL NEUTRÓFILA EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 68 EFICACIA DEL ROMIPLOSTIM EN LA TROMBOCITOPENIA SEVERA ASOCIADA AL SÍNDROME DE EVANS REFRACTARIA AL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB: USO NO DESCRITO EN LA LITERATURA
- 69 NUESTRA EXPERIENCIA EN EL USO DE ÁCIDO MICOFENÓLICO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRARRENALES EN PACIENTES LÚPICOS
- 69 LA SEXUALIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
- 70 PSICOPATOLOGÍA EN PACIENTES CON LUPUS
- 70 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN LAS UVEÍTIS INMUNOLÓGICAS. RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA
- 71 DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTI-TNF EN ALMERÍA
- 71 SÍNDROME DE SJOGREN Y CRIOGLOBULINEMIA
- 72 INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTI-TNF EN LA POBLACIÓN DE ALMERÍA
- 72 EVOLUCIÓN SATISFACTORIA UN AÑO DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO EN UN CASO DE UVEÍTIS CON NEFRITIS TÚBULOINTERSTICIAL
- 73 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS Y AFECTACIÓN CARDIACA
- 73 UVEÍTIS BILATERAL EN RELACIÓN CON INFECCION POR COXIELLA BURNETTI
- 74 SÍNDROME ANTICOAGULANTE LÚPICO - HIPOPROTROMBINEMIA: DESCRIPCION DE 2 CASOS CON TROMBOSIS Y HEMORRAGIAS
- 74 TRATAMIENTO ANTIANDROGÉNICO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ¿UNA POSIBLE RELACIÓN?
- 75 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL NEUROBEHÇET EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
- 75 UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES RO52, RO60 Y LA EN EL HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA EN LOS ULTIMOS 7 AÑOS (2002-2009)
- 76 DESPRENDIMIENTO DE RETINA EXUDATIVO EN PACIENTE CON PANARTRITIS NODOSA COMO MANIFESTACION DE NUEVO BROTE

PRÓXIMOS EVENTOS



**Seminario de Neurología
y autoinmunidad
Almería Junio 2010**



**IV Curso de residentes
Málaga Noviembre 2010**



**V Congreso AADEA
Febrero 2011
Jaén**

www.adea.es