

# Cuadernos de **Autoinmunidad**

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

## REPORTAJES

- **Dimorfismo sexual en enfermedades autoinmunes: nuevos desafíos en el estudio de la autoinmunidad**
- **Miopatías inflamatorias, importancia del diagnóstico diferencial**

## 2 · EDITORIAL

Octavo número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

## 46 · RESÚMENES

## 20 · REVISIONES

Lupus Eritematoso Sistémico · Artritis Reumatoide · Síndrome Antifosfolípido · Esclerodermia · Vasculitis Sistémicas · Síndrome de Sjögren · Enfermedad de Behçet · Miopatías Inflamatorias · Embarazo y Enfermedades Autoinmunes · Inflamación Ocular · Dermatología · Sarcoidosis · Hipertensión pulmonar · Inmunología · Nefrología · Pediatría

Cuadernos de  
Autoinmunidad

Año 4 Volumen 1  
Enero 2011

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 Barnosí 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.

Reina Victoria 47, 6º D

28003 Madrid

Teléfono: 91 553 74 62

Fax: 91 553 74 62

E-mail: correo@ibanezplaza.com

Web: www.ibanezplaza.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

## Octavo número

*Estimados amigos,*

**P**onemos en vuestras manos el primer número de Cuadernos, correspondiente a nuestro cuarto año. En él se incluyen dos magníficos artículos de fondo: el primero referente al diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias, con una orientación tremendamente práctica, firmado por el doctor Albert Selva y la doctora Ane Labirua, del Servicio de Medicina Interna, del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, uno de los grupos españoles con más experiencia en esta patología, y otro sobre dimorfismo sexual en enfermedades autoinmunes, firmado por los doctores David Carmona y Javier Martín, del Instituto López Neyra de Granada, que abre nuevas perspectivas en el campo de la investigación en genética relacionada con las enfermedades autoinmunes. Además, contamos con la sección clásica, de comentarios de artículos recientemente publicados en la literatura mundial, de indudable interés; y, al coincidir este número con el V Congreso de la AADEA, los resúmenes enviados al mismo, que en esta ocasión han sido un total de 56.

Se trata de un momento difícil, económicamente hablando, para nuestro país. Esta situación de crisis se traslada, de forma obligatoria, al terreno de los congresos médicos. El nuestro no podía ser una excepción. El esfuerzo realizado por Manuel Romero Jurado y resto del comité organizador, así como por los miembros de la junta directiva de la AADEA, y muy especialmente por nuestro presidente, el doctor Julio Sánchez Román, ha sido grande, como grande es también nuestro agradecimiento y la satisfacción porque, a pesar de todo, se ha conseguido un congreso en consonancia con los organizados previamente y, por tanto, de un gran nivel y fiel al carácter multidisciplinar de nuestra ASOCIACIÓN ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES, que, al mostrar su resistencia en momentos tan difíciles no hace más que hacer patente su gran potencial de futuro.

No puedo cerrar esta presentación sin el agradecimiento más sincero a todos los colaboradores que hacen posible esta revista, como ya he dicho en otras ocasiones, tanto los visibles como los invisibles.

Un fuerte abrazo  
Norberto Ortego Centeno



F. David Carmona y Javier Martín.

Instituto de Parasitología y Biomedicina 'López-Neyra'. C.S.I.C. Granada.

## Dimorfismo sexual en enfermedades autoinmunes: nuevos desafíos en el estudio de la autoinmunidad

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes comprenden una amplia gama de patologías de diversa manifestación. A grandes rasgos, se puede decir que este tipo de afecciones se caracterizan por la pérdida de tolerancia hacia los antígenos propios (como consecuencia de una activación anómala de los linfocitos T y B) y por presentar un daño sistémico o tisular producido por una respuesta inmune exacerbada. Aunque individualmente estas enfermedades son consideradas raras, en conjunto los procesos de autoinmunidad afectan aproximadamente a un 5% de la población en países occidentales [1]. No obstante, y a pesar de la alta morbilidad y mortalidad que muestran debido a su naturaleza potencialmente grave y crónica, las causas de las enfermedades autoinmunes siguen siendo desconocidas en la actualidad.

Una de las características que más llama la atención, cuando se llevan a cabo estudios epidemiológicos en enfermedades autoinmunes, es el marcado dimorfismo sexual que éstas presentan. La gran mayoría ellas se desarrollan preferentemente en mujeres [2]. En algunos casos, entre los que se incluyen la esclerosis sistémica (ES), el lupus eritematoso sistémico (LES), la

cirrosis biliar primaria (CBP), la enfermedad de Sjögren y la tiroiditis autoinmune, la relación entre pacientes de sexo femenino y masculino puede llegar a ser superior a 8:1. Por otro lado, aunque los hombres las padecen con menos frecuencia, suelen experimentar un cuadro clínico más grave [2].

En este artículo revisaremos las diferentes hipótesis que se barajan para intentar explicar el dimorfismo sexual que presentan la mayoría de las enfermedades autoinmunes, poniendo especial interés a aquellas relacionadas con los cromosomas sexuales.

### POSIBLES CAUSAS DEL DIMORFISMO SEXUAL OBSERVADO EN AUTOINMUNIDAD

Varios estudios sugieren que existen condicionantes de diversa índole que podrían estar involucrados en la elevada predisposición femenina a padecer autoinmunidad, entre los que se incluyen tanto factores hormonales y ambientales, como celulares y genéticos.

#### 1) Hormonas

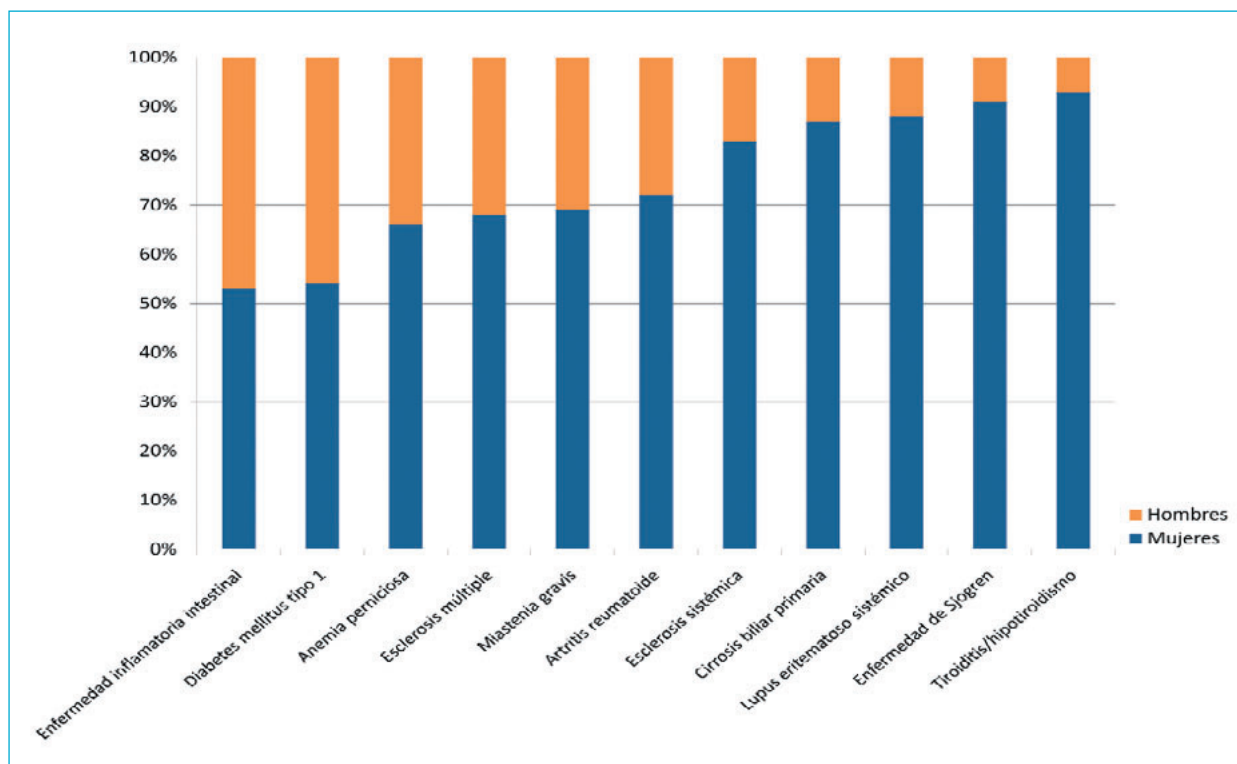
Las hormonas sexuales y reproductivas parecen estar directamente implicadas en los procesos inmunológicos. Hay evidencias que indican que los estrógenos actúan como potenciadores de la inmunidad humoral, mien-

tras que los andrógenos y progesterona podrían tener propiedades inmunosupresoras [3]. En este sentido, se ha observado que el desarrollo del LES es muy poco frecuente en mujeres después de la menopausia, y ésta está relacionada con un descenso considerable en la gravedad de la enfermedad [4, 5]. A su vez, también se ha descrito un aumento de la actividad Th2 (producción de citocinas para la activación de linfocitos Tc y macrófagos) y un descenso de la Th1 (producción de citocinas para la activación de células B) durante el embarazo. Este hecho se ha correlacionado con la mejora significativa que se observa en pacientes con enfermedades mediadas por linfocitos Th1 (como la artritis reumatoide [AR]) y el empeoramiento de las que lo están por linfocitos Th2 (como el LES), durante este periodo [6]. No obstante, estudios sobre perfiles hormonales en mujeres con autoinmunidad y controles sanos no han conseguido aportar datos concluyentes, por lo que se han abierto nuevas vías de investigación [7].

#### 2) Diferencias en la exposición a factores de riesgo ambientales

Los factores ambientales juegan un papel fundamental en autoinmunidad. Se sabe que, incluso en individuos genéticamente predispuestos,

Figura 1. Relación de mujeres y hombres afectados por diferentes enfermedades autoinmunes (adaptado de Invernizzi y col. [7]).



es necesario un desencadenante ambiental para desarrollar determinadas enfermedades autoinmunes [1]. Por tanto, el dimorfismo sexual en autoinmunidad también podría estar influido por causas medioambientales que afectasen de forma diferente a hombres y mujeres, de forma que las mujeres tuviesen una mayor exposición a agentes de riesgo ambientales debido al estilo de vida. Un ejemplo de esto es la CBP, en la que ciertos productos químicos usados en cosméticos muy comunes podrían ser determinantes en su predisposición y desarrollo [8].

### 3) Diferencias en el sistema inmune

Otra posible explicación podrían ser las diferencias existentes entre los sistemas inmunes masculino y femenino. Se ha demostrado que las mujeres muestran una mayor inmunoreactividad que los hombres [9], y estos últimos parecen tener una propor-

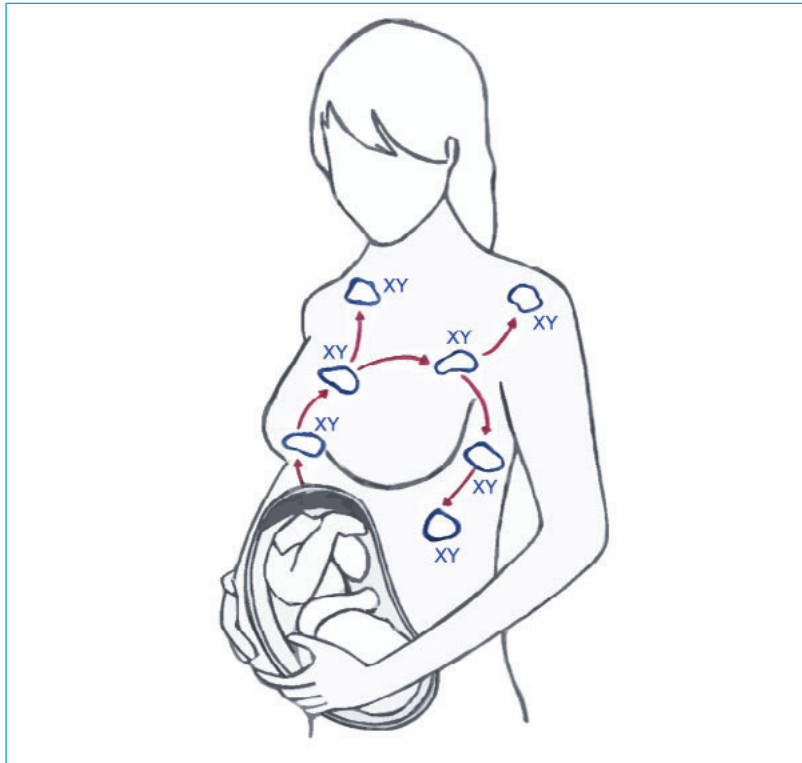
ción de células T del total de la población linfocitaria significativamente menor que las mujeres [10]. Esto podría ser debido a los diferentes efectos que parecen ejercer las hormonas sexuales esteroideas masculinas y femeninas sobre los linfocitos [11]. En relación a las células B, no se han descrito diferencias de proporción entre hombres y mujeres, aunque sí se sabe desde hace bastantes décadas que los niveles de inmunoglobulina M son considerablemente superiores en mujeres [12]. Por su lado, el ciclo reproductivo femenino también afecta al sistema inmune, habiéndose descrito un descenso en el número de linfocitos B y Th después de la menopausia, coincidiendo con una menor susceptibilidad a desarrollar autoinmunidad [13].

### 4) Microquimerismo fetal

La 'quimera' era un ser mitológico griego con la cabeza de un león, el

cuerpo de una cabra y la cola de un dragón, que vagaba aterrizando a las poblaciones y engullendo rebaños. Actualmente, este término se utiliza, en medicina, para describir la presencia de al menos una población celular genéticamente diferente en un individuo, procedente de otro distinto, como ocurre en el caso de los trasplantes. Si el número de células quiméricas es muy reducido se habla de microquimerismo. De esta manera, el 'microquimerismo materno-fetal' sería aquel en el que ocurre una persistencia de células maternas y fetales en tejidos del hijo y de la madre, respectivamente, durante un periodo de hasta varias décadas después del embarazo [14]. Esto es posible debido a que durante el embarazo se produce un tráfico bidireccional de células, principalmente hematopoyéticas, que pasan de la circulación del feto a la madre,

Figura 2. Imagen ilustrativa del microquimerismo fetal, en el que células del feto pasan a la circulación de la madre a través de la placenta. Si el feto es varón, las células microquiméricas pueden identificarse por la presencia del cromosoma Y.



y viceversa, a través de la placenta (Figura 2).

En autoinmunidad, el microquimerismo fetal (presencia de células fetales en tejidos maternos) podría ser un factor de riesgo clave [15]. Al parecer, las células fetales que pasan a la madre son capaces de establecer líneas celulares propias en tejidos maternos. Se ha estimado que entre el 50-75% de mujeres portan células de sus hijos después de dar a luz [16, 17]. Es posible que un fallo en la tolerancia de las células microquiméricas hacia tejidos del hospedador provoque una reacción similar a la que se produciría en un aloinjerto, pudiendo manifestarse como una enfermedad autoinmune. El ejemplo mejor estudiado sobre la posible implicación del microquimerismo en el desarrollo de autoinmunidad es la ES, habiéndose publicado es-

tudios que confirman la presencia de ADN fetal en las lesiones cutáneas de mujeres afectadas por esta enfermedad [18, 19]. El microquimerismo fetal también ha sido propuesto en otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune [20], aunque en este caso hay mayor controversia. Algunos datos indican que un mayor número de embarazos podría estar correlacionado con un aumento del riesgo a desarrollar anticuerpos frente a antígenos propios del tiroides [21]; sin embargo, otros estudios no han encontrado una correlación clara [22].

Por otro lado, aunque está mucho menos estudiado, también se especula sobre una posible implicación del microquimerismo materno (presencia de células maternas en tejidos del hijo) en el desarrollo de enfermedades autoinmunes desarrolladas en niños,

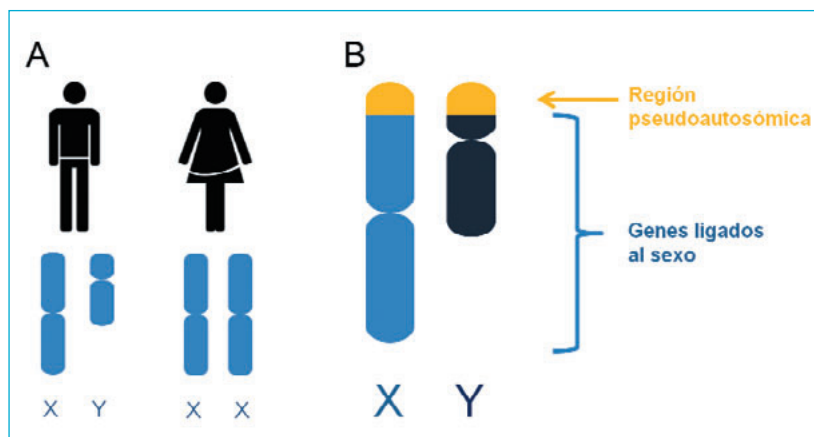
como la miopatías inflamatorias idiopáticas juveniles [23]. Además, en estudios sobre esclerosis múltiple realizados con gemelos homocigóticos, en los que uno de ellos estaba afectado y el otro no, se observó que la frecuencia de microquimerismo materno era significativamente mayor en los gemelos con la enfermedad [24].

### 5) Genes ligados al sexo

A pesar de todo lo anterior, y tras una enorme lista de publicaciones, aún no se han obtenido evidencias definitivas sobre los mecanismos que subyacen tras la predisposición femenina a padecer procesos autoinmunes. Debido a ello, en los últimos años está surgiendo un creciente interés por investigar el posible papel que los cromosomas sexuales pueden desempeñar en la homeostasis del sistema inmune.

En mamíferos, los cromosomas sexuales se denominan X e Y. En este grupo de organismos el sexo femenino es homogamético (contiene dos cromosomas X, por lo que todos sus gametos portarán este cromosoma) mientras que el masculino es heterogamético (existe un cromosoma X y otro Y, dando lugar a dos tipos de gametos). Ambos cromosomas sexuales solo comparten una pequeña región de homología conocida como 'región pseudoautosómica' (cuya herencia es de tipo autosómico); sin embargo, la mayor parte del cromosoma contiene una secuencia específica en cada caso. Los genes localizados en esta región no homóloga de los cromosomas sexuales son conocidos como 'genes ligados al sexo', puesto que su expresión es dependiente del sexo del individuo y, por tanto, presentan unos patrones de expresión diferentes en individuos masculinos y femeninos. En humanos, el número de genes ligados al cromosoma X es muy superior al de genes ligados al Y, debido a que el tamaño del cromosoma X es considera-

Figura 3. (A) En mamíferos, la pareja de cromosomas sexuales está formada por un cromosoma X y otro Y en los individuos de sexo masculino (sexo heterogamético), y por dos cromosomas X en los de sexo femenino (sexo homogamético). (B) Los cromosomas X e Y comparten solo una pequeña zona de homología denominada *región pseudoautosómica*; el resto corresponde a una secuencia de ADN específica de cada cromosoma que incluye los denominados *genes ligados al sexo*.



blemente superior al del cromosoma Y (Figura 3). El típico caso de un rasgo ligado al sexo es la hemofilia (OMIM ID 306700), que es un carácter recesivo ligado al cromosoma X. Esta enfermedad es mucho más común en hombres, puesto que son hemicigotos para este gen (solo tienen una copia en el cromosoma X) y desarrollan la enfermedad cuando heredan un solo alelo mutante. Las mujeres, por el contrario, deben heredar dos alelos mutantes para desarrollar hemofilia, algo que es poco común porque la frecuencia de este alelo es muy baja en la población.

Un claro ejemplo de la posible influencia que la dosis de genes ligados al cromosoma X puede tener en el desarrollo de autoinmunidad en mujeres son los síndromes de Klinefelter y de Turner. El síndrome de Klinefelter afecta a individuos de sexo masculino que poseen un cromosoma X extra (por lo que su dotación de cromosomas es 47,XXY). Se ha estimado que el riesgo a desarrollar LES en los hom-

bres Klinefelter es similar al que tienen las mujeres con una dotación normal (46,XX) [25]. Por el contrario, las mujeres con síndrome de Turner, caracterizadas por tener solo un cromosoma X (45,X0), parecen estar protegidas frente a esta enfermedad [26].

#### PAPEL DEL CROMOSOMA X EN AUTOINMUNIDAD

El cromosoma X está formado por unos 155 millones de pares de bases y codifica aproximadamente 1100 genes. La mayoría de ellos (los que están ligados al X) son diferentes a los poco más de 100 genes que codifica el cromosoma Y. En mamíferos, para compensar este desequilibrio en la dosis de los genes del cromosoma X, cada célula del organismo inactiva uno de los dos cromosomas X, de forma independiente y al azar, empaquetándolo como heterocromatina [27]. Este proceso consta de varias etapas que comienzan durante el desarrollo embrionario. Como resultado de la inactivación al azar, los indivi-

duos de sexo femenino son mosaicos funcionales para los genes de este cromosoma. Un ejemplo ilustrativo son los gatos tricolores (cuyo pelaje es blanco, naranja y negro), que son exclusivamente hembras debido a que los pigmentos que producen la coloración naranja y negra están codificados por alelos de un gen ligado al cromosoma X y, al ser mosaicos, expresan ambos colores además del blanco (que es un carácter codificado por un gen distinto). Por tanto, cada parche de color representa un clon de células derivado de una célula embrionaria con un patrón de inactivación del cromosoma X determinado [28]. No obstante, estudios recientes han puesto de manifiesto que la inactivación del cromosoma X no es completa, sino que aproximadamente un 15% de los genes ligados a él pueden quedar activos y mantener una expresión bialélica en mujeres sanas [29]. Estos genes podrían ser buenos candidatos en estudios de anomalías en las que se observa un marcado dimorfismo sexual, como es el caso de la mayoría de enfermedades autoinmunes. Otro aspecto que confiere al cromosoma X un enorme interés en autoinmunidad es el hecho de que éste contiene un considerable número de genes relacionados con la respuesta inmune. Estos genes son esenciales en la regulación de los niveles hormonales y, lo que es más importante, en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica [30]. Estas características han llevado a varios investigadores a proponer que algunas afecciones autoinmunes puedan estar causadas por defectos en los cromosomas sexuales. Según esta idea, el efecto de la dosis de los genes ligados al cromosoma X podría influir de forma determinante en la mayor predisposición

femenina a la autoinmunidad. En este sentido, se ha sugerido que una elevada expresión génica de algunos loci del cromosoma X podría ser crítica en el desarrollo de ciertas enfermedades como el LES, mientras que una dosis reducida de otros genes podría influir en enfermedades como la tiroiditis autoinmune, la CBP y la ES [7].

No obstante, teniendo en cuenta lo anterior, cabría preguntarse por qué los hombres tienen menos probabilidad de desarrollar autoinmunidad que las mujeres a pesar de tener sólo un cromosoma X. Para tratar de explicar esto se ha propuesto un modelo de herencia multigénico complejo en el que determinados genes del cromosoma Y podrían desempeñar un papel protector frente a la predisposición a enfermedades autoinmunes [7]. Aunque esta idea está aún poco elaborada.

### EL CASO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La ES o esclerodermia es una enfermedad autoinmune crónica de compleja etiología en la que tanto factores ambientales como genéticos interaccionan en su desarrollo. Los pacientes con ES se caracterizan por presentar fibrosis de la piel y órganos internos, daño vascular y producción de autoanticuerpos frente a antígenos nucleares propios [31]. Existen evidencias que indican que su patología está claramente relacionada con anomalías en el cromosoma X. Por ejemplo, en un estudio in situ sobre biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con ES, se observó una expansión oligoclonal de linfocitos T en respuesta a antígenos ligados al cromosoma X [32].

En otro estudio, se analizó la frecuencia de monosomías (pérdida de uno de los dos componentes de una pareja de cromosomas) del cromoso-

ma X en cultivos de leucocitos de sangre periférica mediante hibridación fluorescente in situ (FISH). Los autores de este trabajo encontraron que tanto los linfocitos T como los B de las mujeres con ES presentaban un aumento significativo de monosomías del X en relación a los de mujeres sanas [33], sugiriendo que la pérdida de expresión bialélica de genes que escapan a la inactivación del X podría influir en el desarrollo de la enfermedad.

Por otro lado, alteraciones en el proceso de inactivación del cromosoma X podrían dar lugar a una falta de exposición a antígenos propios ligados a dicho cromosoma, con la consecuente pérdida de tolerancia por parte de los linfocitos T. También ha sido analizada la posible implicación de la inactivación del cromosoma X en la patología de la ES. Para ello se realizaron estudios de metilación en zonas altamente polimórficas mediante el uso de enzimas de restricción, de manera que pudiese cuantificarse el grado de mosaicismo del cromosoma X [34]. Sorprendentemente, el patrón de inactivación de este cromosoma observado fue extremadamente 'no aleatorio' (definido como la inactivación del mismo cromosoma X en más de un 90% de las células analizadas) en células de sangre periférica (pero no en las de las lesiones de la piel) en mujeres con ES. No está claro si el patrón de inactivación anormal del cromosoma X es responsable del aumento de susceptibilidad a padecer ES, o si por el contrario esta inactivación 'no aleatoria' es una respuesta de los linfocitos ante unas condiciones genéticas adversas que predispongan al desarrollo de la enfermedad. Aunque no menos llamativo es el dato que se obtuvo al estudiar el origen parental del cromosoma X que se inactivaba de

forma 'no aleatoria' en las células sanguíneas, puesto que en ocho de diez pacientes analizadas el cromosoma X silenciado fue el de origen materno. Adicionalmente, también se observó un patrón de inactivación del X 'no aleatorio' en tres madres de pacientes y, curiosamente, el cromosoma inactivado coincidía con el de las hijas [35]. Estos resultados apuntan a una posible implicación de la impronta genética, lo que supondría un campo de investigación totalmente inexplorado en esta enfermedad.

Patrones de inactivación 'no aleatorios' del cromosoma X también se han relacionado con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis idiopática juvenil, la AR y la tiroiditis autoinmune [35-37]. No obstante, esta inactivación anómala no se ha observado en pacientes con CBP y esclerosis múltiple [38, 39], sugiriendo que la pérdida de mosaicismo de genes ligados al cromosoma X podría ser un factor de riesgo en algunas pero no en todas las enfermedades autoinmunes.

### ASOCIACIONES DE GENES LIGADOS AL CROMOSOMA X CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Algunos autores están empezando a proponer la pérdida de mosaicismo en la expresión de genes ligados al cromosoma X como uno de los primeros eventos celulares que dan lugar al desarrollo de autoinmunidad [7]. En este sentido, se está considerando la posibilidad de que posibles mutaciones de genes ligados al cromosoma X puedan dar lugar a una ruptura del patrón normal de inactivación de este cromosoma. Actualmente, para identificar factores de riesgo genéticos que predispongan al desarrollo de una enfermedad, se llevan a cabo los denominados estudios de asociación caso-

control. Este tipo de trabajos puede dividirse en dos grupos: 1) los estudios de genes candidatos, en los que se analizan variantes genéticas elegidas por su hipotética relación con la fisiopatología de la enfermedad; y 2) los estudios de asociación de genoma completo o GWAS (de sus siglas en inglés 'Genome Wide Association Study'), en los que se analiza una enorme cantidad de variantes a lo largo de todo el genoma sin una hipótesis previa [40]. En ambos casos, si la frecuencia de uno de los alelos analizados difiere significativamente entre una población de pacientes (casos) y otra de individuos sanos (controles) se dice que dicha variante está 'asociada' con la enfermedad. Los GWAS han demostrado ser una herramienta muy poderosa en la identificación de nuevos loci de riesgo en enfermedades con un componente genético, como es el caso de las enfermedades autoinmunes. No obstante, son pocos los datos que se han obtenido en relación al cromosoma X, principalmente por las particularidades que este cromosoma presenta, las cuales hacen muy complicado el análisis estadístico de las variantes ligadas a él en este tipo de trabajos. Por ejemplo, puesto que los hombres solo tienen un cromosoma X y las mujeres tienen dos, diferencias en el porcentaje de hombres y mujeres entre las poblaciones de casos y controles pueden dar lugar a falsas aparentes asociaciones (este fenómeno puede agravarse aún más si las frecuencias alélicas difieren entre hombres y mujeres). Por otro lado, existe el fenómeno de inactivación del cromosoma X que, además, puede tener un patrón de inactivación 'no aleatorio' en algunas enfermedades como se ha comentado anteriormente. Estas circunstancias han hecho que

hasta hace muy poco tiempo no se le haya dedicado mucha atención a los cromosomas sexuales en los estudios de asociación. De hecho, en muchos GWAS el cromosoma X ni siquiera se incluyó en el análisis. Como consecuencia de esto, existen muy pocas asociaciones descritas en este cromosoma, y las que se han publicado son muy recientes. Entre ellas, variantes de los genes *TIMP1* (un inhibidor de las metaloproteinasas) y *IL9R* (receptor de la interleucina-9) han sido asociadas con AR [41]. En enfermedad celíaca se ha detectado una señal de asociación en la región *TLR7/TLR8* (genes que juegan un papel importante en el reconocimiento de patógenos y la activación de la inmunidad innata) [42]. Finalmente, otra variante intergénica (Xq28) se ha asociado con la Diabetes mellitus tipo 1 [43].

### CONCLUSIONES

Aunque desde hace tiempo se sabe que existe una elevada prevalencia femenina entre los pacientes que desarrollan procesos de autoinmunidad, llegando en algunos casos a observarse una relación entre mujeres y hombres de hasta 10:1, actualmente las posibles causas de este fenómeno continúan siendo una incógnita. Estudios recientes sugieren que las hormonas sexuales no son los únicos factores que contribuyen a este dimorfismo sexual, por lo que la hipótesis de una posible implicación de los cromosomas sexuales en estas enfermedades está emergiendo con fuerza en los últimos años. En este sentido, se han descrito anomalías en el cromosoma X que parecen tener una relación directa con la fisiopatología de determinadas enfermedades autoinmunes en mujeres, entre los que se incluyen monosomías y patrones anormales de in-

activación de este cromosoma en leucocitos de sangre periférica. Futuros estudios en genes ligados al cromosoma X, que en condiciones normales escapan a la inactivación, deberían arrojar luz sobre esta inquietante predisposición femenina a padecer autoinmunidad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001; 345:340-350.
2. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2007; 28:1-6.
3. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serio B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1089:538-547.
4. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83:348-359.
5. Mok CC. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4:60-61.
6. Doria A, Iaccarino L, Arienti S, Ghirardello A, Zampieri S, Rampudda ME, et al. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol.* 2006; 22:234-241.
7. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2009; 33:12-16.
8. Rieger R, Leung PS, Jeddloh MR, Kurth MJ, Nantz MH, Lam KS, et al. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun.* 2006; 27:7-16.
9. Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007; 6:366-372.
10. Bouman A, Schipper M, Heineman MJ, Faas MM. Gender difference in the non-specific and specific immune response



- in humans. *Am J Reprod Immunol.* 2004; 52:19-26.
11. McMurray RW, Suwannaroj S, Ndebele K, Jenkins JK. Differential effects of sex steroids on T and B cells: modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. *Pathobiology.* 2001; 69:44-58.
  12. Butterworth M, McClellan B, Allansmith M. Influence of sex in immunoglobulin levels. *Nature.* 1967; 214:1224-1225.
  13. Giglio T, Imro MA, Filaci G, Scudeletti M, Puppo F, De Cecco L, et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Sci.* 1994; 54:1305-1312.
  14. Nelson JL. Microchimerism and autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1998; 338:1224-1225.
  15. McCombe PA, Greer JM, Mackay IR. Sexual dimorphism in autoimmune disease. *Curr Mol Med.* 2009; 9:1058-1079.
  16. McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, Mason T, Nelson AM, Paat JJ, et al. Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:398-402.
  17. Loubiere LS, Lambert NC, Flinn LJ, Erickson TD, Yan Z, Guthrie KA, et al. Maternal microchimerism in healthy adults in lymphocytes, monocyte/macrophages and NK cells. *Lab Invest.* 2006; 86:1185-1192.
  18. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1998; 338:1186-1191.
  19. Artlett CM. Microchimerism and scleroderma: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; 5:154-159.
  20. Renne C, Ramos Lopez E, Steimle-Grauer SA, Ziolkowski P, Pani MA, Luther C, et al. Thyroid fetal male microchimerisms in mothers with thyroid disorders: presence of Y-chromosomal immunofluorescence in thyroid-infiltrating lymphocytes is more prevalent in Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease than in follicular adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5810-5814.
  21. Friedrich N, Schwarz S, Thonack J, John U, Wallaschofski H, Volzke H. Association between parity and autoimmune thyroiditis in a general female population. *Autoimmunity.* 2008; 41:174-180.
  22. Bülow PI, Laurberg P, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154:39-45.
  23. Artlett CM, Ramos R, Jimenez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG. Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group. *Lancet.* 2000; 356:2155-2156.
  24. Willer CJ, Herrera BM, Morrison KM, Sadownick AD, Ebers GC. Association between microchimerism and multiple sclerosis in Canadian twins. *J Neuroimmunol.* 2006; 179:145-151.
  25. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:2511-2517.
  26. Cooney CM, Bruner GR, Aberle T, Namjou-Khales B, Myers LK, Feo L, et al. 46,X,del(X)(q13) Turner's syndrome women with systemic lupus erythematosus in a pedigree multiplex for SLE. *Genes Immun.* 2009; 10:478-481.
  27. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* 1961; 190:372-373.
  28. Grahn RA, Lemesch BM, Millon LV, Matisse T, Rogers QR, Morris JG, et al. Localizing the X-linked orange colour phenotype using feline resource families. *Anim Genet.* 2005; 36:67-70.
  29. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature.* 2005; 434:400-404.
  30. Gartler SM, Goldman MA. Biology of the X chromosome. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13:340-345.
  31. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360:1989-2003.
  32. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 2002; 168:3649-3659.
  33. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol.* 2005; 175:575-578.
  34. Ozbalkan Z, Bagislar S, Kiraz S, Akyerli CB, Ozer HT, Yavuz S, et al. Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:1564-1570.
  35. Uz E, Loubiere LS, Gadi VK, Ozbalkan Z, Stewart J, Nelson JL, et al. Skewed X-chromosome inactivation in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008; 34:352-355.
  36. Chabchoub G, Uz E, Maalej A, Mustafa CA, Rebai A, Mnif M, et al. Analysis of skewed X-chromosome inactivation in females with rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11:R106.
  37. Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, Bagislar S, Mustafa CA, Gursoy A, et al. Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14:791-797.
  38. Invernizzi P, Pasini S, Selmi C, Miozzo M, Podda M. Skewing of X chromosome inactivation in autoimmunity. *Autoimmunity.* 2008; 41:272-277.
  39. Knudsen GP, Harbo HF, Smestad C, Celius EG, Akesson E, Oturai A, et al. X chromosome inactivation in females with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007; 14:1392-1396.
  40. Altschuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. *Science.* 2008; 322:881-888.
  41. Burkhardt J, Petit-Teixeira E, Teixeira VH, Kirsten H, Garnier S, Ruehle S, et al. Association of the X-chromosomal genes TIMP1 and IL9R with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009; 36:2149-2157.
  42. Dubois PC, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* 2010; 42:295-302.
  43. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009; 41:703-707.



Albert Selva O'Callaghan y Ane Labirua Iturburu.

Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Vall d'Hebron.

Universitat Autònoma de Barcelona.

## Miopatías inflamatorias, importancia del diagnóstico diferencial

### INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas constituyen un grupo de enfermedades musculares adquiridas cuya principal característica es la presencia de un infiltrado inflamatorio -de ahí viene su nombre- en la biopsia muscular. Existen principalmente tres formas clínicas: la dermatomiositis, la polimiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, probablemente la menos inflamatoria de las tres, cuestionada como tal por algunos autores. Se consideran enfermedades de naturaleza autoinmune y comportamiento sistémico, que suelen responder al tratamiento inmunosupresor [1-3].

De naturaleza autoinmune porque se han descrito numerosos autoanticuerpos en estos pacientes [4-6]. Algunos son específicos de la enfermedad inflamatoria muscular (anti-Mi2, anti-SRP, y antisintetasa - anti-Jo-1, anti-PL7, y anti-PL2-, [PL: *precipitation line*] entre otros menos frecuentes); otros no son propiamente específicos de miositis pero se asocian a esta manifestación clínica en el contexto de las propias miositis o de otras enferme-

dades sistémicas (síndrome de Sjögren, esclerodermia, o enfermedad mixta del tejido conectivo), como los anti-Ro (60/52 kD), anti-La, anti-Ku, anti-PM/Scl o anti-RNP, entre otros. Nuevos autoanticuerpos, marcadores de manifestaciones graves como el cáncer asociado a miositis (anti-p155/anti-TIF-1 $\gamma$ ) o la neumopatía intersticial aguda de curso clínico fulminante (anti-140/anti-MDA5), han contribuido a establecer sin lugar a dudas la naturaleza autoinmune de estas entidades.

El comportamiento sistémico de las miopatías inflamatorias idiopáticas, radica en la afectación de otros órganos y sistemas distintos del músculo esquelético. Adquieren especial protagonismo la enfermedad pulmonar intersticial difusa, en su forma aguda o crónica, asociada en este último caso a la presencia de anticuerpos antisintetasa; el componente inflamatorio articular que en ocasiones puede ser tan marcado que plantee el diagnóstico diferencial con reumatismos inflamatorios como la artritis reumatoide; las lesiones cutáneas que cuando existen y son evidentes (pápulas

de Gottron, eritema periungueal doloroso de Kveim o exantema periorbitario en heliotropo) permiten por si solas el diagnóstico de dermatomiositis, una de las formas clínicas mejor definidas dentro de las miopatías inflamatorias; la disfagia que en ocasiones puede representar un problema vital para el paciente y que aunque en la mayoría de las ocasiones se debe al compromiso de la musculatura estriada (afectación del músculo cricofaríngeo que inicia el proceso deglutorio) puede acompañarse de alteración en el funcionamiento de la musculatura lisa propia del cuerpo esofágico, especialmente en los pacientes con anticuerpos antisintetasa; y con menor frecuencia la afectación intestinal (asociada o no a la presencia de celiaquía o de vasculitis), miocárdica, renal o del sistema nervioso central.

En este rompecabezas de autoanticuerpos y manifestaciones sistémicas, nos debemos guiar por la presencia de unos criterios diagnósticos que nos permitan identificar razonablemente y de forma homogénea a estos pacientes. Si bien los criterios diagnósticos y de clasi-

ficación de Bohan y Peter [7,8] han sido sancionados con el transcurso del tiempo, y son válidos en la actualidad, no es menos cierto que algunas entidades musculares distintas de las consideradas miopatías inflamatorias idiopáticas serían erróneamente diagnosticadas según estos criterios, lo que para algunos autores sucede con frecuencia en el caso de las polimiositis [9,10], consideradas un diagnóstico por exclusión. Por otra parte, trastornos catalogados como miopatías inflamatorias idiopáticas a partir del resultado de la biopsia muscular, es discutible si en realidad deberían incluirse en este epígrafe diagnóstico: es el caso de la miositis esporádica con cuerpos de inclusión, en donde parece que el infiltrado inflamatorio podría simplemente representar un epifenómeno secundario a la presencia de los cuerpos de inclusión ricos en proteínas degenerativas como el amiloide o la ubiquitina entre otras, propias de esta miopatía [11]. Todo ello, en definitiva lleva en la práctica clínica a situaciones en las que por exceso o por defecto se contempla el diagnóstico equivocado de miopatía inflamatoria idiopática.

Es pues el principal objetivo de este artículo describir y comentar algunas de las principales situaciones o entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias, así como establecer una sistemática que permita minimizar los errores en el diagnóstico. Ello es relevante, ya que un diagnóstico preciso permitirá un tratamiento inmunodepresor adecuado, y por el contrario un diagnóstico equivocado expondrá

de forma innecesaria al paciente a la potencial toxicidad de un tratamiento frente al que previsiblemente no responderá. Debemos recordar el axioma de que ante una miositis refractaria, el médico siempre debe replantearse el diagnóstico.

#### ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA MUSCULAR

La historia clínica realizada a la cabecera del enfermo, suministra algunas pistas que pueden ser muy útiles en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias [12,13]. En general, los pacientes afectados de dermatomiositis/polimiositis idiopáticas autoinmunes no suelen presentar una historia familiar de individuos afectados por la enfermedad, por lo que la identificación de varios miembros familiares afectados, en mayor o menor grado de parentesco, así como la identificación de consanguinidad en la familia, apoyará el diagnóstico de otras entidades musculares, en general del grupo de las distrofias, si bien en algunos casos no podrá identificarse un patrón hereditario ni una historia familiar sugestiva debido a que se tratan de *mutaciones de novo*.

El consumo de determinados fármacos, recogido de forma exhaustiva en la anamnesis orientará hacia una miopatía tóxica. Aunque numerosos fármacos pueden jugar un papel en la aparición de una miopatía, los fibratos y sobre todo las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa [HMGCR]), quizás por la frecuencia de su administración,

Figura 1. Exantema violáceo periorbicular en heliotropo (véase en el ángulo inferior derecho Heliotropo arborescens, arbusto con el característico color liláceo, de donde toma su nombre la lesión cutánea patognomónica de la dermatomiositis).



son los que tienen un mayor protagonismo.

El inicio de la clínica de debilidad muscular suele ser subagudo en las dermatomiositis/polimiositis con aparición gradual, progresiva y simétrica de debilidad en la musculatura proximal, siendo más precoz e intensa en la musculatura de la cintura pélvica y afectando por tanto más a las extremidades inferiores. La presencia de pápulas de Gottron o de exantema en heliotropo, lesiones patognomónicas de la dermatomiositis permiten el diagnóstico cierto de esta entidad (Figura 1). La miositis con cuerpos de inclusión tiene un curso más crónico y una distribución asimétrica, con afectación de la musculatura proximal pero también distal como los flexores largos de la mano (dificultad para abrir una botella, abrocharse un botón de la camisa o atarse los cordones de los zapatos), y atrofia importante del cuádriceps que da lugar a caídas frecuentes (Figura 2).

El estudio serológico permite reconocer un patrón de inflamación muscular, con vertido al torrente

Tabla 1. Autoanticuerpos específicos y asociados a miositis.

Anticuerpos	Antígeno diana	(%) en MII	Significado clínico	
Específicos	Anti-sintetasa			
	Jo-1	Histidil-tRNA sintetasa	15-20	Síndrome antisintetasa (miositis, artritis, fiebre, neumopatía intersticial, manos de mecánico, fenómeno Raynaud)
	PL-7	Treonil-tRNA sintetasa	5-10	
	PL-12	Alanil-tRNA sintetasa	< 5	
	EJ	Glicil-tRNA sintetasa	5-10	
	OJ	Isoleucil-tRNA sintetasa	< 5	
	KS	Asparaginil-tRNA sintetasa	< 5	
	Zo	Fenilalanil-tRNA sintetasa	< 1	
	YRS	Tirosil-tRNA sintetasa	< 1	
	Anti-SRP	Partícula de Reconocimiento de Señal	5-10	Miopatía necrosante
	Anti-Mi-2	α-Helicasa	5-10	Dermatomiositis
	Anti-p155 (TIF1-γ)	Factor Intermediario de Transcripción	20	Dermatomiositis paraneoplásica
	Anti-CADM-140	Gen asociado a la Diferenciación del Melanoma (MDA5)	50	Formas amiopáticas Neumonitis intersticial aguda
	Anti-SAE	Ubiquitina	4	Dermatomiositis
Asociados	Anti-U1RNP	Ribonucleoproteína	10	Enfermedad Mixta
	Anti-Ku	70/80 kD	20-30	Escleromiositis (Japón)
	Anti-PM/Scl	Exosoma	10-15	Escleromiositis (Caucasianos)
	Anti-Ro (60/52 kD)	Citoplasma	20	Neumonía intersticial

sanguíneo de enzimas musculares, principalmente creatinquinasa (CK) y aldolasa, pero también transaminasas (AST, ALT) y lacto deshidrogenasas (LDH). Valores hasta 50 veces

por encima de lo normal (i.e. <10.000 UI/l) pueden verse en las dermatomiositis/polimiositis, pero si son superiores a 100 veces la normalidad (i.e. > 20.000 UI/l) obligan

a considerar otras miopatías no inflamatorias en el diagnóstico diferencial. Es importante conocer que en algunos casos de miopatía inflamatoria idiopática los valores de CK

pueden estar en el rango de normalidad a pesar de que presenten una clínica florida, lo cual no descarta el diagnóstico. De gran valor diagnóstico son algunos de los autoanticuerpos específicos de las miopatías inflamatorias, ya que su presencia por sí sola permite confirmar el diagnóstico (Tabla 1) [4-6].

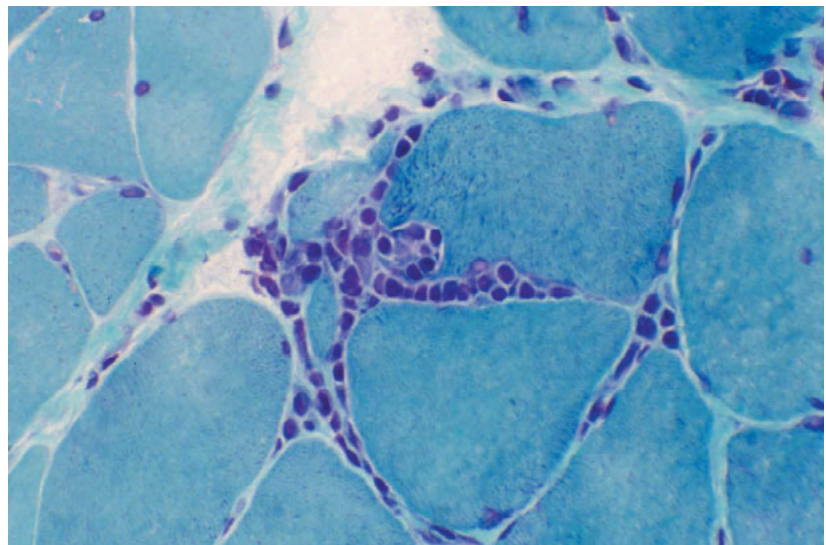
Finalmente, la biopsia muscular desempeña un papel primordial en el estudio de las miositis o miopatías inflamatorias idiopáticas, y si bien la existencia de un infiltrado inflamatorio en las técnicas iniciales de hematoxilina-eosina sugiere el diagnóstico, otras miopatías pueden también presentarlo, por lo que la distribución del infiltrado y su caracterización mediante técnicas de inmunohistoquímica es imprescindible para diagnosticar de forma adecuada los casos dudosos. Es por ello que se recomienda realizar la biopsia muscular en un centro de referencia que tenga experiencia en la interpretación histopatológica de estas enfermedades.

La inflamación muscular puede ser parcheada, por lo que la práctica de una biopsia muscular en una zona aleatoria puede en ocasiones dar un resultado falsamente negativo, es por ello que algunos autores abogan por la práctica de una resonancia muscular previa con el fin de localizar una zona previsiblemente inflamada que permita obtener una muestra representativa de la miositis [14]. El tratamiento previo prolongado con glucocorticoides, la biopsia en una zona traumatizada por la inserción de las agujas al realizar la electromiografía, o un mal procesamiento de la muestra son algunos de los motivos por los que la biopsia muscular puede re-

Figura 2. Importante atrofia muscular en ambos cuádriceps. Paciente afectado por una miositis con cuerpos de inclusión.



Figura 3. Infiltrado inflamatorio endomisial. Fenómeno de invasión parcial. Polimiositis.



sultar negativa o no concluyente.

El hallazgo miopatológico clave en la polimiositis es la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocítico endomisial, preferentemente de linfocitos T CD8+, así como el fenómeno de invasión parcial (Figura 3). La expresión de proteínas de clase I del sistema mayor de histocompatibilidad, en las células musculares tanto necróticas como en las leja-

nas al área de inflamación permite el diagnóstico (complejo CD8+/MHC-I), si bien las miositis con cuerpos de inclusión pueden presentar hallazgos similares. La presencia de vacuolas ribeteadas en una segunda biopsia permitirá el diagnóstico de miositis con cuerpos de inclusión (Figura 4).

En el caso de la dermatomiositis (Figura 5), los hallazgos miopatoló-

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias.

<b>Distrofias musculares</b>
Distrofia de cinturas (LGMD, Limb-GirdleMuscular Dystrophy)
Disferlinopatía
Distrofinopatía (Distrofia muscular de Becker)
<b>Miopatías metabólicas</b>
Déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle del adulto)
Déficit de maltasa ácida (enfermedad de Pompe)
Déficit de carnitin palmitoil transferasa
<b>Miopatía mitocondrial</b>
<b>Miopatías endocrinológicas</b>
Tiroidopatías
<b>Miopatías tóxicas</b>
Estatinas
Fibratos
Antipalúdicos
<b>Enfermedad de motoneurona</b>
<b>Atrofia muscular espinal (formas tardías)</b>

gicos son por si solos diagnósticos de esta entidad, aún en ausencia de manifestaciones cutáneas. Así, la presencia de un infiltrado perivascular y perimisial de linfocitos B, con microinfartos musculares y atrofia perifascicular confirma el diagnóstico. En la Tabla 2 se resumen las principales enfermedades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias.

### RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA

Entre las entidades que hay que considerar en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias y en el caso concreto de las dermatomiositis esta la reticulohistiocitosis multicéntrica. Se trata de una histiocitosis no X, que cursa con lesiones cutáneas eritematosas en zonas de fotoexposición que pueden confundirse con las propias de una dermatomiositis (Figura 6), ya que estos pacientes con frecuencia presentan artritis en las

articulaciones interfalángicas que pueden ser erosivas y en ocasiones incluso clínica de debilidad muscular [15,16]. La presencia de una neoplasia subyacente (entidad paraneoplásica) en un tercio de los casos y la positividad para diferentes autoanticuerpos (antinucleares, anti-Ro, y otros) dificulta aún más el correcto diagnóstico y favorece su confusión con la dermatomiositis [17-19]. Probablemente la única indicación para la práctica de una biopsia cutánea en un paciente con una supuesta dermatomiositis, sea descartar esta entidad, ya que la presencia de histiocitos y células gigantes multinucleadas confirma el diagnóstico.

### MIOSITIS OSIFICANTE

La calcinosis, o calcificación de tejido celular subcutáneo probablemente como condición reparadora de un proceso inflamatorio subyacente o paniculitis, es una manifestación conocida en las dermatomiositis, especialmente en las for-

Tabla 3. Principales distrofia de cinturas (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophy*)

Enfermedad	Tipo de herencia	Proteína anómala
LGMD 1A	AD	Miotilina
LGMD 1B	AD	Laminina A/C
LGMD 1C	AD	Caveolina
LGMD 2A	AR	Calpaína
LGMD 2B	AR	Disferlina
LGMD 2C	AR	$\gamma$ -Sarcoglicano
LGMD 2D	AR	$\alpha$ -Sarcoglicano
LGMD 2E	AR	$\beta$ -Sarcoglicano
LGMD 2F	AR	$\delta$ -Sarcoglicano

mas juveniles. Sin embargo no hay que confundirla con aquellas formas genéticas que cursan con una osificación heterotópica que afecta principalmente al músculo esquelético [20-22]. Esta última entidad se conoce como miositis osificante o también como fibrodisplasia osificante progresiva. La extensión de la calcificación de tejidos blandos, su inicio en edades tempranas y su naturaleza progresiva, así como la detección de una anomalía característica del primer dedo del pie, facilitan el diagnóstico ante la sospecha clínica inicial. Una vez más, del correcto diagnóstico se derivará la correspondiente información pronóstica al paciente y a su familia así como una adecuada actitud terapéutica, que en el caso de la miositis osificante, contempla la evitación de traumas o cirugía ya que el tejido de estos pacientes tiende a una calcificación anómala e inmediata frente a agresiones externas. Es evidente que en estos casos el tratamiento inmunodepresor carece de sentido alguno, dada la naturaleza de esta entidad.

Figura 4. Biopsia muscular. Marcada variabilidad en el tamaño de las fibras con leve infiltrado inflamatorio endomisial y vacuolas ribeteadas (flecha) en algunas fibras musculares. Miositis con cuerpos de inclusión.

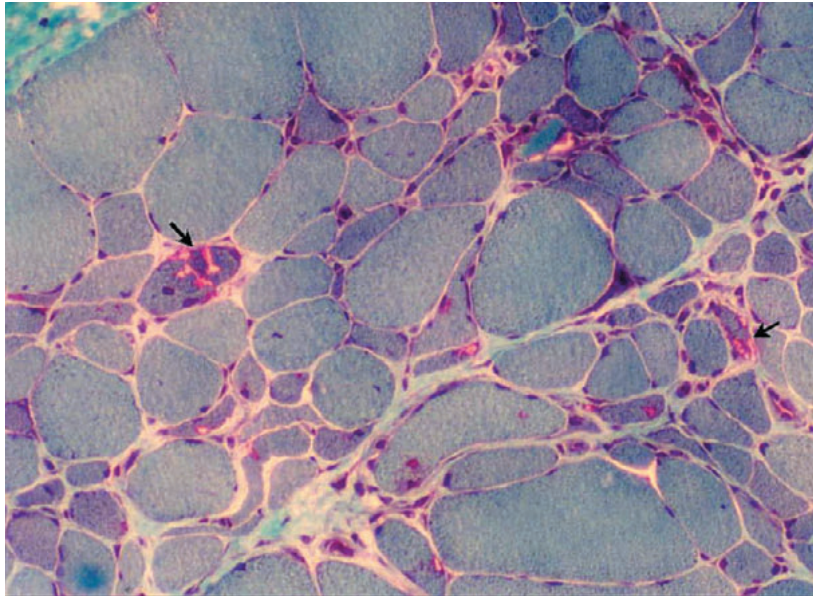
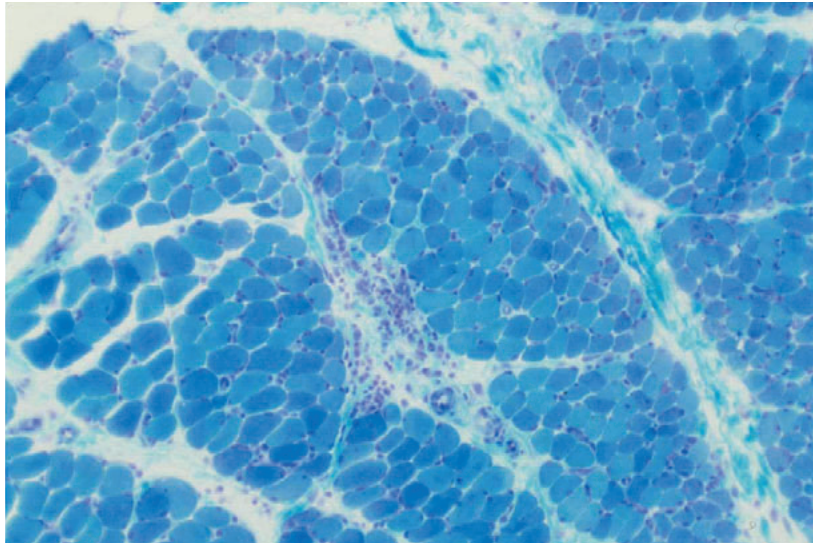


Figura 5. Infiltrado inflamatorio perivascular y perimisial. Atrofia perifascicular. Dermatomiositis.



### DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son enfermedades genéticamente determinadas que cursan con pérdida de tejido muscular y debilidad por afectación de la musculatura preferentemente proximal [23]. Su sustrato patológico radica en la mayoría de los casos en alteraciones estructurales de distintas pro-

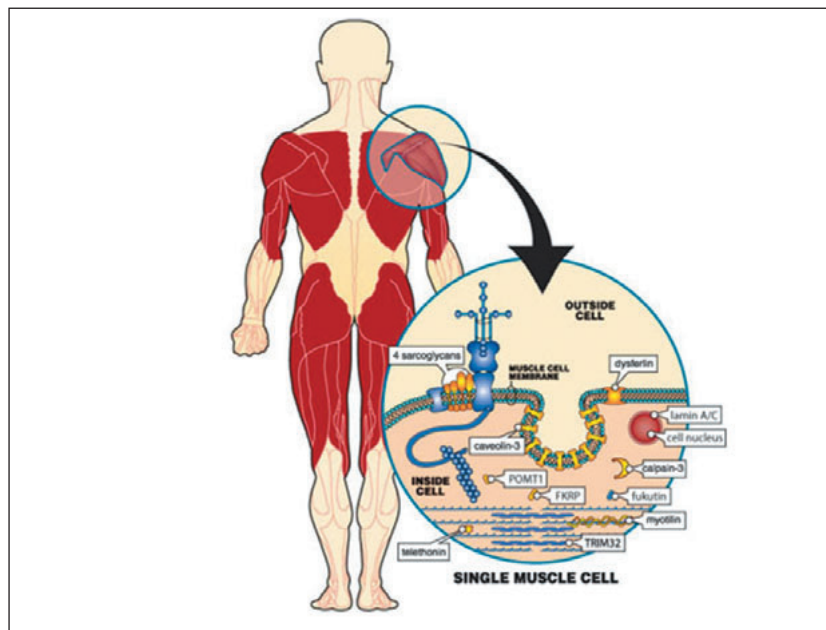
teínas de membrana (distrofina, disferlina, sarcoglicano, calpaína) o de otras estructuras del sarcómero muscular (miotilina) (Tabla 3, Figura 7). En este heterogéneo grupo de enfermedades musculares, encontramos diversas entidades que pueden ser erróneamente diagnosticadas de miopatías inflamatorias [24,25]. No es inusual ob-

Figura 6. Lesiones cutáneas (a y c) compatibles con reticulohistiocitosis multicéntrica y con dermatomiositis (pápulas de Gottron) (b).



servar en algunas distrofias un cierto grado de inflamación en la biopsia muscular, lo que ha llevado ante la ausencia de tratamiento y la previsible evolución hacia la discapacidad de algunas de ellas como la distrofia muscular de Duchenne, a estudiar la utilidad del tratamiento con glucocorticoides con cierto éxito terapéutico. Sin embargo estudios recientes bien diseñados sobre la utilidad de tratamiento inmunodepresor (glucocorticoides y ciclosporina) no han demostrado su utilidad en el tratamiento de la distrofia de Duchenne [26].

Figura 7. Distribución (en rojo intenso) de la debilidad muscular en las distrofias de cinturas. En el círculo se identifican las moléculas que cuando mutadas son responsables de la miopatía en este grupo de enfermedades. Destacan la disferlina, caveolina, miotilina, fukutina, calpaina y sarcoglicanos.



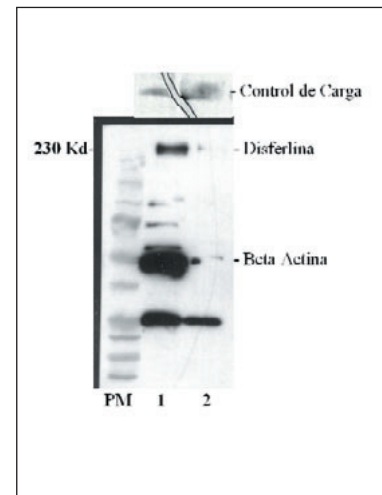
Algunas de estas distrofias musculares, se agrupan sintómicamente bajo el término de distrofia de cinturas (LGMD, *limb-girdle muscular dystrophy*), y son estas entidades las que con mayor frecuencia pueden ser falsamente diagnosticadas como polimiositis [27]. Entre ellas destaca la LGMD tipo 2B o disferlinopatía, en donde existe una mutación de esta proteína de la membrana de la célula muscular o sarcolema cuya función es precisamente la de reparar las alteraciones que sobre ella pudieran producirse. Esto explica porque los pacientes con disferlinopatía parecen presentar un peor curso clínico tras la administración de glucocorticoides, ya que la potencial toxicidad de estos fármacos actúa sobre la célula muscular, y es precisamente la ausencia de disferlina o la presencia de una disferlina anómala lo que impide una correcta restitución del

sarcolema con las consiguientes manifestaciones clínicas (debilidad muscular proximal) en vez de la mejoría esperada. El estudio inmunohistoquímico pondrá de manifiesto la ausencia de disferlina en el sarcolema, o alternativamente en los monocitos de sangre periférica, donde también se encuentra esta proteína (Figura 8) [29].

### MIOPATÍAS METABÓLICAS

Determinadas alteraciones en el metabolismo celular pueden dar lugar a la aparición de una miopatía. Las miopatías metabólicas se agrupan en tres grandes apartados: las glucogenosis, las lipidosis y las miopatías mitocondriales. La intolerancia al ejercicio y la mioglobulinuria recurrente son manifestaciones clínicas frecuentes en los pacientes que padecen estas miopatías, pero también pueden presentar debilidad proximal que sugiera una mio-

Figura 8. Control (1) y paciente (2) afectado de disferlinopatía. Inmunoblot de disferlina en monocitos de sangre periférica.



patía inflamatoria. En su mayoría aparecen en la infancia y tienen un curso progresivo, pero ocasionalmente algunas de ellas se manifiestan clínicamente en la edad adulta. Entre las alteraciones del metabolismo de los glúcidos (glucogenosis), el déficit de fosfofructoquinasa, de maltasa ácida (enfermedad de Pompe) o el más frecuente de miofosforilasa ácida (enfermedad de McArdle) pueden presentarse en la edad adulta y obligar al diagnóstico diferencial con las miositis [30]. En el caso de la enfermedad de McArdle, el test del lactato, la ausencia de miofosforilasa muscular puesta de manifiesto mediante el estudio inmunohistoquímico en la biopsia muscular o el estudio genético facilita el diagnóstico [31,32].

Entre las alteraciones metabólicas de los lípidos, el déficit de carnitina palmitoil transferasa II es la causa más frecuente de miopatía, y aunque la forma de presentación suele ser aguda en forma de rabdomiólisis, algunos pacientes consultan por la aparición de una miopatía



Tabla 4. Diez normas para evitar errores en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias.

- 1.Importancia de la biopsia muscular. Realizarla en centros de referencia contrastada. No dudar en repetir la biopsia muscular si el diagnóstico no es concluyente.
- 2.Realizar una detallada anamnesis. Insistir en la anamnesis farmacológica e historia familiar. La existencia de consanguinidad y de otras miopatías no filiadas en la familia va en contra del diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática.
- 3.La presencia a la exploración física de una “escapula alata” apoya el diagnóstico de miopatías distintas de las inflamatorias idiopáticas.
- 4.El principal “enemigo” diagnóstico de las polimiositis es la miositis con cuerpos de inclusión y las distrofias de cinturas.
- 5.El estudio bioquímico y la confirmación genética son útiles en el diagnóstico de algunas miopatías que pueden confundirse con las inflamatorias idiopáticas.
- 6.Aunque la edad y los valores de creatin fosfoquinasa pueden orientar hacia otras miopatías, por si solos no permiten diferenciarlas de las miopatías inflamatorias idiopáticas.
- 7.La positividad de autoanticuerpos específicos de miositis apoya el diagnóstico de miopatía inflamatoria idiopática. Sin embargo menos del 40% de estos pacientes correctamente diagnosticados los presentan.
- 8.No solamente la polimiositis puede confundirse, también en la dermatomiositis se pueden cometer errores diagnósticos.
- 9.La miopatía inflamatoria adquirida más frecuente a partir de los 50 años es la miositis con cuerpos de inclusión.
- 10.Ante una miositis refractaria al tratamiento, siempre se debe replantear si es correcto el diagnóstico de miopatía inflamatoria.

proximal indolora. Una vez más la inmunohistoquímica pondrá de manifiesto en la biopsia muscular la existencia de depósitos anormales de lípido en el tejido muscular. El grupo de DiMauro recoge en una reciente publicación un más que didáctico algoritmo diagnóstico de estas complejas miopatías [33].

### ENDOCRINOPATÍAS

Numerosos trastornos del sistema endocrino pueden cursar con alteraciones musculares [34]. Así el síndrome y la enfermedad de Cushing debido a un exceso de glucocorticoides, la disfunción de las glándulas paratiroides y los trastornos del metabolismo fosfocálcico que ocasiona, o el exceso de hormona de crecimiento en la acromegalia [35], son causa de miopatía. Las manifestaciones clínicas características de estos trastornos y el correspondiente estudio hormonal permitirán el diagnóstico. Sin embargo, dos situa-

ciones clínicas merecen comentario aparte: la miopatía esteroidea y los trastornos del tiroides.

El primer caso corresponde a situaciones clínicas en las que un exceso de glucocorticoides administrados exógenamente se acompaña de un cuadro de debilidad proximal, en general con CK normales. Con frecuencia la reducción de la dosis de estos fármacos junto con la implementación de rehabilitación física conseguirá una mejoría del cuadro clínico. En el caso de que esto no suceda, puede ser necesaria la práctica de exploraciones complementarias como la electromiografía o la biopsia muscular para evitar pasar por alto otros diagnósticos.

Los trastornos del tiroides (hipertiroidismo e hipotiroidismo) son la causa más frecuente de miopatía endocrina. Concretamente el hipotiroidismo puede presentarse como una forma difícil de distinguir de una polimiositis, ya que incluso en la biop-

sia muscular puede observarse un infiltrado inflamatorio endomisial. Es por ello que se recomienda la práctica de un estudio tiroideo ante todo paciente con miopatía. Algunos autores<sup>36</sup> han encontrado en los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática una frecuencia de trastornos tiroideos -autoinmunes o no- incluso mayor que en la población general. También parece existir una correlación entre brotes de actividad y disfunción tiroidea, por lo que se recomienda la determinación del perfil tiroideo no sólo en el momento del diagnóstico, sino también cuando los pacientes presente una exacerbación de la actividad de su enfermedad o un cuadro refractario al tratamiento convencional.

### MIOPATÍA NECROTIZANTE (INMUNOMEDIADA)

Considerada por algunos autores como una forma de miopatía inflamatoria, si bien los hallazgos histo-

patológicos únicamente suelen revelar la presencia de necrosis muscular, -lo que explica la presencia de elevados valores de CK que con frecuencia acompaña a esta forma de miositis-, a lo sumo con un discreto infiltrado macrofágico alrededor de la necrosis [37,38]. Esta entidad se ha relacionado con la presencia de una neoplasia subyacente, asociada a anticuerpos anti-SRP o más recientemente con la administración de estatinas, dando lugar a una forma de miopatía que parece acompañarse de autoanticuerpos frente a la HMGC [39,40].

### **MIOSITIS INFECCIOSAS**

Varios agentes infecciosos pueden estar implicados en la aparición de un cuadro de miopatía [13]. Virus de la familia coxackie o influenza entre otros pueden causar mialgias e incluso debilidad muscular transitoria, bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, o *Clostridium Perfringens* pueden ocasionar miositis graves necrotizantes, y parásitos como el *Toxoplasma gondii* [41] o la *Trichinella spiralis* también pueden cursar con afectación muscular. También la *Borrelia* y el *Tropheryma Whipplei* ocasionalmente pueden resultar agentes etiológicos de algunas miopatías.

Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana pueden presentar un cuadro clínico indistinguible de la polimiositis, con un curso evolutivo favorable y buena respuesta a la inmunosupresión [42].

### **ATROFIA MUSCULAR ESPINAL DEL ADULTO**

No se trata propiamente de una miopatía, pero puede confundirse

con una polimiositis, ya que cursa con debilidad muscular y sobre todo atrofia de las cinturas debido a la degeneración de las neuronas del asta anterior motora de la médula espinal. Las CK pueden estar elevadas hasta 5 veces los valores de la normalidad elevadas y los hallazgos electromiográficos pueden ser confusos cuando el cuadro clínico lleva años de evolución. La biopsia muscular que muestra signos de denervación es definitiva para el diagnóstico [13]. Son enfermedades hereditarias (autosómica recesiva) que sin embargo pueden manifestarse en la edad adulta. El retraso en el diagnóstico es de 5 años de promedio y no existe un tratamiento eficaz.

### **CONCLUSIONES**

En conclusión, es importante ser lo más preciso posible en el diagnóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas, ya que son entidades que en principio responden al tratamiento inmunosupresor. Un diagnóstico erróneo conllevará un tratamiento inmunosupresor potencialmente tóxico innecesario.

Aunque en ocasiones el diagnóstico puede ser difícil, la utilización de una sistemática diagnóstica con un uso juicioso de los hallazgos clínicos y la correcta interpretación de las exploraciones complementarias, especialmente la biopsia muscular facilitará el diagnóstico. En la Tabla 4, se recogen diez puntos a considerar en el diagnóstico diferencial de estas fascinantes enfermedades.

Agradecimientos: Al Prof. Josep M<sup>º</sup> Grau Junyent, por la amable cesión de las imágenes de miopatología.



### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-1498.
2. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 362:971-82.
3. Selva O'Callaghan A, Trallero-Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomyositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin.* 2008;4:197-205.
4. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:523-529.
5. Targoff IN. Autoantibodies and Their Significance in Myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2008, 10:333-340.
6. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2006;55:791-8.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975; 292:344-7
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975; 92:403-7.
9. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoo-gendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003;61:316-21.
10. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology.* 2003;61:288-9.
11. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2007;7:620-631.
12. Nirmalanathan N, Holton JL, Hanna MG. Is it really myositis? A considera-

- tion of the differential diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16:684-691.
13. Baer AN. Differential diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2006; 8:178-87.
  14. Curiel RV, Jones R, Brindle K. Magnetic resonance imaging of the idiopathic inflammatory myopathies: structural and clinical aspects. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1154:101-14.
  15. McIlwain KL, DiCarlo JB, Miller SB, Lim S. Multicentric reticulohistiocytosis with prominent cutaneous lesions and proximal muscle weakness masquerading as dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 193-194.
  16. Gao IK, Gorozny JJ, Weyand CM. Ten-year follow-up of a patient with multicentric reticulohistiocytosis associated with myopathy. *Scand J Rheumatol* 1990; 19: 437-441.
  17. Muñoz-Santos C, Sàbat M, Sáez A, Gratacós J, Luelmo J. Multicentric reticulohistiocytosis-mimicking dermatomyositis. Case report and review of the literature. *Dermatology*. 2007; 214:268-71.
  18. Baena Tamargo B, García Hernández D, Ramírez Díaz D, Arderiu Freixa A, Coscojuela Santaliestra C. Reticulohistiocytosis multicéntrica. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132:241.
  19. Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R, Kolasinski SL, Schumacher HR, Werth VP. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(2 Suppl):S11-4.
  20. Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:518-27.
  21. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:191-205.
  22. Shore EM, Kaplan FS. Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2008;43:427-33.
  23. Sewry CA. Muscular dystrophies: an update on pathology and diagnosis. *Acta Neuropathol*. 2010;120:343-58.
  24. Gamez J, Armstrong J, Shatunov A, Selva-O'Callaghan A, Dominguez-Oronoz R, Ortega A, et al. Generalized muscle pseudo-hypertrophy and stiffness associated with the myotilin Ser55Phe mutation: a novel myotilinoopathy phenotype? *J Neurol Sci*. 2009 15; 277:167-71.
  25. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horri-llo M, Gallardo E, Herruzo A, Grau-Jun-yent JM, Vilardell-Tarres M. Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. *Neuromuscul Disord*. 2006; 16:208-9.
  26. Kirschner J, Schessl J, Schara U, Reitter B, Stettner GM, Hobbiebrunken E, et al. Treatment of Duchenne muscular dystrophy with ciclosporin A: a randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:1053-9.
  27. Lo HP, Cooper ST, Evesson FJ, Seto JT, Chiotis M, Tay V, et al. Limb-girdle muscular dystrophy: diagnostic evaluation, frequency and clues to pathogenesis. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:34-44.
  28. Bansal D, Campbell KP. Dysferlin and the plasma membrane repair in muscular dystrophy. *Trends Cell Biol*. 2004;14:206-13.
  29. Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D, De Luna N, Illa I, Brown Jr RH. A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi myopathy. *Ann Neurol* 2002;51:129-33.
  30. Felice KJ, Schneebaum AB, Jones HR Jr. McArdle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:407-8.
  31. Sanjurjo E, Laguno M, Bedini JL, Miró O, Grau JM. [Forearm ischemic exercise test. Standardization and diagnostic value in the identification of McArdle disease]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:761-6.
  32. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle disease: a clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1182-8.
  33. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:118-26.
  34. Alshekhlee A, Kaminski HJ, Ruff RL. Neuromuscular manifestations of endocrine disorders. *Neurol Clin*. 2002;20:35-58, v-vi.
  35. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract*. 2005;11:18-22.
  36. Selva-O'Callaghan A, Redondo-Benito A, Trallero-Araguás E, Martínez-Gómez X, Palou E, Vilardell-Tarres M. Clinical significance of thyroid disease in patients with inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86:293-8.
  37. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1060-1068.
  38. Dalakas MC. An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2010 Dec 14. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01153.x.
  39. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase (HMGCR) in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010. [Epub ahead of print]
  40. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010; 62:2757-66.
  41. Cuturic M, Hayat GR, Vogler CA, Velasques A. Toxoplasmic polymyositis revisited: case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 1997;7:390-6.
  42. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, Dimachkie MM, Reveille JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum*. 2003;49:172-8.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez y Enrique de Ramón Garrido.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Carlos Haya. Málaga.

## **TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON RITUXIMAB EN USO COMPASIVO. SÍ PODEMOS UTILIZARLO**

Murray E, Perry M. Clin Rheumatol  
2010;29:707-16.

Conti F, Perricone C, Ceccarelli F, et al. Au-  
toimmun Rev 2010;9:716-20.

En estas dos revisiones, la primera sistemática cuantitativa (nivel de evidencia 3a, grado de recomendación B) y la segunda literaria (nivel de evidencia 5, grado de recomendación D) los autores resumen los resultados de los estudios observacionales (EO) más destacados, junto con los dos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), que se han publicado desde que, en el año 2002, se empezó a utilizar el Rituximab (RTX) para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La primera publicación concluye que no hay consenso en relación con las dosis a emplear y que los efectos adversos más frecuentes son las reacciones infusionales leves, aunque puede haber reacciones tipo enfermedad del suero, hipotensión e inmunosupresión. Con respecto a

los efectos inmunológicos, hay un cambio en los niveles de anticuerpos anti-DNA variable, no se modifican los niveles de inmunoglobulinas en suero, a pesar de la deplección de células B que se produce en el 95% de los pacientes con una duración media de 6 meses, y un 25% de los pacientes producen anticuerpos humanos antiquméricos, lo que puede conllevar más efectos adversos y hacer más cortas las remisiones. Con respecto a la eficacia, hay mejoría en las manifestaciones renales, neuropsiquiátricas y en la anemia hemolítica autoinmune y reducción significativa de la actividad global de la enfermedad, lo que puede conseguirse en los tratamientos repetidos del mismo paciente; además el RTX sería eficaz sin necesidad de añadir otro inmunosupresor. La conclusión final de ambos es muy similar a la que se transmitía un año antes en una revisión sistemática cualitativa (Lupus 2009;18:767-76.): es aconsejable el empleo de RTX en el tratamiento de pacientes con LES grave en los que la actividad no pueda ser controlada con las medidas terapéuticas de las que se dispone actualmente, glucocorticoides e inmuno-

supresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato sódico); no se recomienda su uso en situaciones más leves o como primera medida de tratamiento. Además, la serie de 50 casos retrospectivos del University College de Londres (Arthritis Care Res 2009;61:482-7), la más reciente información del registro prospectivo francés de 135 pacientes (Arthritis Rheum 2010;62:2458-66.) y la correspondiente al registro retrospectivo del Biogeeas, pendiente de publicación (Clin Exp Immunol), que ha incluido 107 pacientes con LES, tienen resultados similares por lo que respecta a la eficacia y seguridad del fármaco. Frente a estos datos, los dos ECCA que se han llevado a cabo (EXPLORER y LUNAR) no han sido capaces de mostrar eficacia del RTX en el LES extrarrenal y renal.

### **COMENTARIOS**

En números anteriores de Cuadernos de Autoinmunidad (año 3, volumen 1 y año 3, volumen 3), se han comentado algunos aspectos relativos a la eficacia y seguridad de la terapia anti-CD20 en el tratamiento del LES. Lo que más llama la atención es la discordancia entre los re-

sultados de los EO, en general muy esperanzadores, y los encontrados en los ECCA, que se detuvieron antes de su finalización por los insatisfactorios resultados observados. Como ya comentamos, aspectos relativos al tipo de pacientes (características socio-demográficas y clínicas), el protocolo de tratamiento (dosis de glucocorticoides, otros inmunosupresores), y los resultados de la intervención (actividad global o por órganos, tiempo de la evaluación) que los investigadores consideraron de interés, deben ser los responsables de esta falta de acuerdo. El conocimiento actual nos dice que la fuerza de la evidencia de los ECCA no debe ser desdeñada, pero, el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, contempla que algunos de ellos pueden utilizarse en condiciones diferentes a las autorizadas (no ha habido tiempo para incorporar la indicación en la ficha técnica o en casos de uso establecidos en la práctica clínica). Estas situaciones caen dentro de la esfera de la práctica clínica, y por tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor. En este sentido, es el clínico el que tiene que valorar la información disponible, entendiendo que este es un caso en el que será difícil llegar a conclusiones absolutamente irrefutables (Am J Kidney Dis 2004;43:197-208 y J Am Soc Nephrol 2009;20:1103-12.).

### **CRIBAJE, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, et al. Arthritis Care Res 2010;62:993-1001.

Los autores estudian la situación de cribaje, prevención y tratamiento, de la osteoporosis en la cohorte prospectiva de base poblacional de la University of California, San Francisco Lupus Outcome Study (UCSF-LOS) de 742 pacientes con un diagnóstico médico de LES, iniciada en 2002. Mediante una encuesta telefónica anual obtienen la información relativa a diferentes indicadores de calidad (QIs). En este caso, el corte realizado en 2007-2008, estudió los consejos sobre evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) (QI-I), tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D (QI-II) y tratamiento antirresortivo o anabólico (QI-III) en el subgrupo de pacientes que recibían altas dosis de glucocorticoides. Entre ellos, 127 pacientes cumplían los criterios formales definidos como denominadores para el QI-I y QI-II, y 91 para el QI-III, de los que 74%, 58% y 56% recibían la atención correspondiente a cada uno de los respectivos (atención subóptima para la salud ósea). En un análisis de sensibilidad que incluyó todos los pacientes que estaban siendo tratados con glucocorticoides (427 para QI-I y QI-II y 224 para QI-III), las tasas eran aún menores. Los factores predictores de recibir la atención correspondiente eran diferentes en función del QI, aunque el sexo femenino, raza blanca, edad más avanzada y mayor duración de la enfermedad, se asociaban con mayor calidad de los cuidados sanitarios.

#### **COMENTARIO**

A diferencia de las guías de práctica clínica, que definen las prácticas de los cuidados sanitarios ópti-

mos en un contexto de toma de decisiones clínicas complejas, los QIs especifican un estándar mínimo aceptable de atención a una población de pacientes específica. Estos QIs se elaboran combinando las mejores evidencias, obtenidas en la revisión sistemática de la literatura, con la opinión formal de los expertos. El QIs es un cociente en el que el numerador es el número de pacientes que han recibido la intervención diagnóstica/terapéutica y el denominador es el número de pacientes en los que debería haberse realizado. Recientemente se han publicado 20 QIs para el LES (diagnóstico, estrategias generales de prevención, prevención y tratamiento de la osteoporosis, monitorización de la toxicidad por fármacos, enfermedad renal y salud reproductiva, de los que 3 se refieren a los cuidados relacionados con la salud ósea (Arthritis Rheum 2009;61:370-7.). La osteoporosis es una complicación frecuente e importante en el LES y se incluye entre los indicadores de daño establecido del SLICC/DI. Las causas son múltiples, actividad de la enfermedad, tratamiento glucocorticoide mantenido, carencias de vitamina D, menopausia precoz, y conllevan un aumento del riesgo de fractura. El diagnóstico en la práctica clínica de la osteoporosis se hace mediante una medición de DMO y el tratamiento combina los suplementos de Ca y vitD y los fármacos antirresortivos o anabólicos. Por lo que se refiere a la salud ósea, en este estudio (nivel de evidencia 2b, grado de recomendación, B), se concluye que los pacientes con LES no son evaluados ni tratados de manera correcta.

## **CURSO CLÍNICO DE LA NEFRITIS LÚPICA EN ESPAÑA**

Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. *Medicine* 2010;89:300-7.

La unidad de enfermedades autoinmunes del Hospital Clínico de Barcelona resume en este artículo su experiencia de 37 años, entre 1970 y 2006, en el manejo de la nefritis lúpica (NL) (nivel de evidencia, 4; grado de recomendación C). Entre los 670 pacientes con LES registrados (criterios ACR 1997), 206 presentaron NL y se analizan los 190 pacientes de raza blanca nacidos en España. Dos patólogos revisaron las biopsias renales y las clasificaron según las clases propuestas por la ISN/RPS en 2003. La edad media de los pacientes al diagnóstico de la NL fue de 31 años y las mujeres supusieron el 89% de los casos. La clase IV fue la más frecuente (38%), seguida de la clase III (24%), la clase II (17%), la clase V (15%) y una pequeña miscelánea de clase I (4%) y clase VI (2%). La mayoría de los pacientes (54%) fueron diagnosticados de NL y LES simultáneamente. Se practicó alguna otra biopsia en 49% de los pacientes, para evaluar el resultado del tratamiento de inducción (40%) y por recidiva de la NL (60%), con mejoría en el primer caso y tendencia al empeoramiento y la aparición de lesiones crónicas en el segundo. Fueron tratados con prednisona, al menos 1 mg/kg, el 89%, añadiéndose inmunosupresores en los casos de NL de clase IV, mayoritariamente ciclofosfamida. Se consiguió la inducción de remisión (con criterios actuales de re-

misión completa; no se indica la duración, pero en una de las figuras se aprecia que se trata de largos periodos) en 85%, 78%, 70%, 32%, para las clases I y II, III, IV y V, respectivamente. El tratamiento de mantenimiento de remisión se hizo mayoritariamente continuando la prednisona; solo recibieron inmunosupresores un 13%, en dos tercios de los casos, azatioprina. Los brotes sucesivos de NL fueron tratados, aumentando la dosis de prednisona en todos ellos y añadiendo inmunosupresores en un 53%. Tras un periodo medio de seguimiento de 12.6 años, un 33% de los pacientes desarrollaron insuficiencia renal crónica (Creatinina sérica > 1.5 mg% en dos ocasiones), aunque 80% de todos los pacientes tenían niveles normales de creatinina a los 10 años de seguimiento, y 9% presentaron enfermedad renal terminal (diálisis o trasplante). Los factores determinantes de insuficiencia renal en el análisis multivariante fueron el sexo masculino y la presencia de creatinina elevada al diagnóstico de la NL. La supervivencia global fue de 92% a los 10 años (superior al 91% en todas las clases), 80% a los 20 años y 72% a los 30 años. La tasa de infección que requirió acudir a urgencias o ingreso hospitalario fue de 1.8% años-paciente y se diagnosticaron 5 neoplasias.

### **COMENTARIOS**

Esta cohorte de pacientes con NL, mantuvo un protocolo estandarizado de seguimiento a lo largo de 37 años y muestra la práctica clínica en un centro de referencia de prestigio de nuestro País durante

este tiempo. Una primera pregunta se refiere a la posibilidad de que haya habido cambios en el manejo de los pacientes en un periodo tan prolongado de tiempo. La pauta terapéutica empleada (dosis altas de prednisona en todos, añadiendo inmunosupresores solo en la clase IV o en los brotes posteriores), hace pensar que no se han producido grandes variaciones. No obstante, los tratamientos coadyuvantes (IECAs, ARA-II, profilaxis y tratamiento de la osteoporosis, hipolipemiantes, hipotensores, antibióticos, etc), sí que han evolucionado. La dosis total equivalente de prednisona utilizada debe ser mayor de la que actualmente se preconiza en la NL. Si es así, deberían esperarse más complicaciones derivadas de su empleo. No se indica si los pacientes fueron vistos en el centro desde el diagnóstico del LES o de la NL, ni tampoco si hubo pérdidas de seguimiento, pero parece que estas situaciones se dieron con poca frecuencia. Las clases I-II en conjunto suman el 21% de la serie, lo que debería suponer una mejor supervivencia global, aunque cuando se desglosa por clases histopatológicas, se mantiene el buen pronóstico. Sería interesante saber si esta situación ha seguido igual a lo largo de todo el periodo del estudio o ha habido cambios en los últimos tiempos, así como comparar estos resultados con los que se obtengan en el estudio multicéntrico EPICA (unos 30 centros en toda España), que, con un diseño similar de práctica clínica, analiza la misma información, pero referida a la situación actual: 2008-2010.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales.

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

## INDICACIONES DE GLUCOCORTICOIDES EN ARTRITIS DE INICIO Y ARTRITIS REUMATOIDE: RECOMENDACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA BASADAS EN LA LITERATURA Y OPINIÓN DEL EXPERTO

Mouterde G, Dernis E, Ruyssen-Witrand A, et al. *Joint Bone Spine* 2010(77), 597-603.

Los glucocorticoides (GC) forman parte del tratamiento de la AR y su eficacia a corto plazo es un hecho demostrado hace más de 60 años. En la última década el manejo de esta enfermedad ha cambiado notablemente, y algunos fármacos utilizados en el pasado han sido reemplazados por nuevas terapias más eficaces y con mayor probabilidad de alcanzar actividad baja de la enfermedad o, en el mejor de los casos, remisión. Para llegar a este último objetivo en algunos pacientes se requiere combinación de varios fármacos y, ocasionalmente, tratamiento local o sistémico con glucocorticoides para control de la actividad inflamatoria, en con-

creto de los síntomas durante los brotes. Por otro lado, dosis bajas de mantenimiento se han asociado a un enlentecimiento en la progresión del daño estructural. De cualquier forma, la controversia generada por los GC sigue siendo el riesgo de los efectos secundarios en pautas de tratamiento a largo plazo. El trabajo que comento tiene por objetivo clarificar las indicaciones de GC y el desarrollo de guías de práctica clínica sobre su uso en varias situaciones clínico-evolutivas: artritis de inicio (< 2 años), establecida, a largo plazo y durante los brotes de la enfermedad. El método constaba de 3 fases; en la primera un comité científico usó un procedimiento Delphi para seleccionar tres cuestiones sobre las indicaciones de GC (en fase de inicio, establecida y en brotes de la enfermedad). Las respuestas fueron sometidas a una búsqueda bibliográfica en Pubmed, Embase, Cochrane y resúmenes de congresos anuales ACR y EULAR. Con esta evidencia, se elaboraron unas recomendaciones validadas por un grupo de expertos en la materia. La fuerza de cada una de ellas se estableció según el nivel

de evidencia subyacente previo y el nivel de acuerdo entre expertos como último paso para la elaboración de dichas recomendaciones. Los resultados mostraron una selección de 36 trabajos entre 2.851 de la búsqueda, los expertos en sesión plenaria consideraron la validación de 6 recomendaciones (A-D), entre las que destacan con el nivel A y el mayor acuerdo entre expertos, las siguientes circunstancias: uso adecuado de dosis bajas-medias vía oral de GC durante periodos limitados en poliartritis de inicio, fallo a AINEs, terapia puente mientras empieza a ser efectivo el FAME indicado. Otras situaciones analizadas con diferente nivel de evidencia fueron: indicación por especialista, combinación con FAME, momento de suspensión de GC, infiltraciones locales, dosificación con bajas dosis (< 0.1 mg/kg/día) en AR para conseguir control de síntomas y dosis más altas (< 0.5 mg/kg/día) durante 1 ó 2 semanas en brotes de afectación poliarticular. En conclusión, estas recomendaciones deberían ser útiles para la estandarización en la práctica clínica habitual, mejo-

rando así el tratamiento de pacientes con artritis de inicio y AR evolucionadas.

### COMENTARIOS

No es fácil tener conclusiones de carácter práctico tras el análisis de los trabajos publicados en este tema y otros; a veces se requieren grandes conocimientos en la lectura científica para clasificar el nivel de recomendación en función de la “pureza” y el peso real de los datos analizados. Este trabajo es un ejemplo de aplicabilidad directa a la práctica clínica y nos ayuda a confirmar nuestra experiencia en el uso racional de los GC, consiguiendo un efecto rápido y ausencia de efectos secundarios en el paciente bien seleccionado para su indicación.

### IMPACTO A LARGO PLAZO DEL RETRASO EN LA VALORACIÓN DE ARTRITIS DE INICIO

van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec; 62(12): 3537-46.

El inicio de una estrategia agresiva en artritis de inicio (< 2 años de evolución), está asociado a un menor daño articular e incapacidad a largo plazo. Este concepto conocido como “ventana de oportunidad” se ha incorporado en los últimos 10 años como una medida de mejora de resultados en esta fase de la enfermedad. En concreto, un tratamiento instaurado en la 12 semanas desde el

inicio de la artritis conlleva una mayor probabilidad de disminución de la destrucción articular y alcanzar remisión. Otro factor importante en nuestro entorno sanitario es poder acortar el intervalo entre los primeros síntomas y la primera visita al reumatólogo, más deseable que real en la práctica diaria. En este estudio se analiza la asociación entre retraso en la valoración al inicio de la enfermedad y resultados de AR, medido en función de la destrucción articular y la oportunidad de lograr remisión libre de FAMEs. También se determinan las características de los pacientes con mayor retraso en ser atendidos por médico general y derivación al reumatólogo. Se evaluó el retraso en la valoración de 1.674 pacientes con artritis de inicio de una cohorte de una Clínica de Artritis en Leiden (Holanda), en 598 pacientes con AR se analizó la asociación entre retraso, posibilidad de alcanzar periodos sin sinovitis tras 1 año sin FAMEs y la proporción de destrucción articular en 6 años de seguimiento. Se recogieron datos de historia clínica, hematimetría, bioquímica, PCR, FR, anti-CCP, radiografías de manos y pies. El análisis estadístico mediante test de Wilcoxon para calcular retraso en la asistencia por médico general, curvas de Kaplan-Meier y análisis de regresión de Cox para medir tiempo libre sin FAME y diferencias en el tiempo de seguimiento entre pacientes. Entre los resultados destacan una demora media de 13,7 semanas para acceder al reumatólogo. Por

diagnóstico específico aquellos pacientes con AR y espondiloartrópata tuvieron las demoras más prolongadas (18 semanas); 69% de AR valorados > 12 semanas tuvieron una menor probabilidad de alcanzar periodos libres de FAME (HR 1.87, 95%; CI: 1.18-2.99) y una mayor tasa de progresión de la enfermedad (HR 1.31 95%; CI: 1.13-1.51) al compararlos con el subgrupo de pacientes atendidos más precozmente. Otras variables analizadas como la edad avanzada, mujer, comienzo insidioso, afectación de pequeñas articulaciones, PCR baja y anti CCP positivos se asociaron con una mayor demora total. En conclusión, sólo un 31% de pacientes con AR son valorados, según este estudio, en un tiempo aceptable para mejorar resultados a largo plazo. Este periodo se establece en menos de 12 semanas del comienzo de los síntomas y consigue disminuir la destrucción articular y una mayor oportunidad para tener intervalos libres de enfermedad sin FAME.

### COMENTARIOS

Se comenta un estudio que representa la repercusión del retraso del tratamiento en fases iniciales de la enfermedad. Como cualquier otra patología crónica e incapacitante, es fundamental establecer circuitos asistenciales que faciliten la derivación de pacientes y la atención interniveles (Atención Primaria- Especializada). Por nuestra parte, hay una tarea de información, apoyo y guías de actuación rápidas, para



que estos pacientes no pierdan la oportunidad de ser valorados en fases donde una estrategia terapéutica bien dirigida puede conseguir resultados que modifican el pronóstico de la enfermedad.

## **NO HAY EVIDENCIA DE ASOCIACION ENTRE TRATAMIENTO CON ANTI-TNF Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE. RESULTADOS DEL REGISTRO DE BIOLÓGICOS DE LA SOCIEDAD BRITÁNICA DE REUMATOLOGÍA**

Lunt M, Watson KD, Dixon WG, et al. *Arthritis Rheum.* 2010 Nov; 62(11): 3145-53.

El aumento de mortalidad en AR tiene un origen multifactorial, que incluye el efecto de la inflamación crónica, la incapacidad y la comorbilidad. En la última década, con la introducción de la terapia biológica, en concreto fármacos anti-TNF, hemos asistido a un cambio en la evolución de la enfermedad con una mejora significativa en los signos y síntomas, así como en la incapacidad resultante. Está por determinar si estos fármacos pueden también mejorar las tasas de mortalidad en AR, sobre todo a expensas de disminuir nuevos eventos cardiovasculares, una de las principales causas de muerte prematura en estos pacientes. Hay pocos estudios diri-

gidos a investigar el riesgo de mortalidad por todas las causas entre pacientes que reciben agentes anti-TNF. Dos Registros de ámbito nacional, en Suecia y España, han descrito reducción de mortalidad en pacientes tratados con anti-TNF comparados con FAMEs no biológicos. El estudio del Registro Británico de Terapias Biológicas que se comenta tiene por objetivo comparar todas las causas de mortalidad en una cohorte de inicio de anti-TNF frente a otra de pacientes con enfermedad activa en tratamiento con FAMEs. Se trata de un estudio prospectivo, 12.672 pacientes con anti-TNF y 3.522 con FAMEs, en seguimiento en el intervalo 2001-2008. Se estima que en UK un 7% de pacientes con AR reciben algún anti TNF y que este Registro recluta a un 80% del total. Al inicio del tratamiento se cumplimenta, en ambos grupos, un cuestionario de recogida de datos de actividad de la enfermedad, tratamientos previos y actuales, HAQ y comorbilidades tales como HTA, angor, IAM, ACV, epilepsia, asma, EPOC, úlcera péptica, hepatopatía, nefropatía, DM, depresión y neoplasia previa. Los intervalos de seguimiento se establecen cada 6 meses los 3 primeros años y después anualmente. La mortalidad fue comparada mediante modelo de riesgo proporcional de Cox y la probabilidad inversa del peso del tratamiento (IPTW) se utilizó para ajustar efectos confundentes en la diferencia entre ambos grupos. Los resultados mostraron

una menor edad en la cohorte de anti TNF (57 años vs. 61), mayor actividad (DAS28 6,6 vs 5,1), mayor incapacidad (HAQ 2,1 vs. 1.6), más del 50% de pacientes tenían comorbilidad al iniciar el estudio. Los pacientes con FAMEs tenían una probabilidad mayor de IAM (4.8% vs 3.1%) y EPOC (8.1 vs 4,8) y menor de depresión (16,5% vs 18,9%). Las tasas de mortalidad ajustadas en el grupo de anti TNF fueron: todas las causas 0,86 (95% IC: 0,64-1,16), enfermedad circulatoria 0,73 (95% IC: 0,44-1,23), neoplasia 0.65 (95% IC: 0,39-1,09) y EPOC 0,81 (95% IC: 0,36-1,83). En conclusión, no se encontró evidencia que el efecto del tratamiento anti TNF esté asociado a aumento o descenso significativo en la mortalidad por todas las causas en AR.

### **COMENTARIOS**

Los resultados obtenidos en este estudio contrastan con dos estudios publicados recientemente (BIOBADASER y el Registro Sueco), que mostraban una reducción significativa de la mortalidad en pacientes tratados con algún anti TNF, al compararlos con FAMEs convencionales. En estos trabajos se comentan los posibles sesgos que pueden distorsionar parcialmente los resultados. Tendremos que esperar nuevos estudios, a largo plazo para medir el efecto de los fármacos biológicos y su efecto en un mayor control de la enfermedad y por tanto de comorbilidades asociadas, en especial, la cardiovascular.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO



María Teresa Camps García.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Carlos Haya. Málaga.

## ENFERMEDAD ISQUÉMICA MIOCARDICA ASINTOMÁTICA EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF). UN ESTUDIO CONTROLADO DE IMAGEN CON RNM CARDIACA

Sacé K, Brihaye B, Hyafil F, et al. *Arthritis and Rheumatism* 2010; 62(7): 2093-2100.

De todos es conocido que el espectro clínico del SAF es muy variable, pudiendo presentarse con varios eventos tromboticos vasculares en un mismo paciente, en periodos diferentes. El Infarto de Miocardio (IM), es un evento isquémico más y se diagnostica en el 5,5% de pacientes con SAF y es la manifestación de inicio en el 2,8%; aunque la verdadera prevalencia podría ser mas alta dada la baja sensibilidad que tienen para el diagnostico, los síntomas clínicos y la presencia de Q en el ECG. Se ha demostrado, en algunos estudios, que la RNM cardiaca con gadolinio es capaz de detectar daño miocárdico en los casos en que las otras pruebas diagnosticas, (ECG, ecocardiografía y otras técnicas nucleares) son negativas. Por ello, el objetivo primario de los autores, mediante este estudio caso-control, fue estimar la prevalencia de IM silente, mediante RNM cardiaca con gadolinio, en pacientes con SAF asintomáticos desde el punto

de vista coronario. Como objetivo secundario intentaron identificar los factores que se asocian al IM silente.

Estudiaron a 27 pacientes consecutivos con SAF (21 primarios y 6 secundario a LES) con una duración media de la enfermedad de  $10,4 \pm 8,7$  años, y 81 controles. Ninguno tenía historia conocida de enfermedad cardiaca y no había diferencias significativas en cuanto a datos demograficos ni a prevalencia de factores de riesgo vasculares tradicionales, entre ambos grupos. La prevalencia de HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes fue baja, tanto en los pacientes como en los controles.

Una vez realizada la RNM cardiaca con gadolinio se encontró enfermedad miocárdica isquémica en 8 (29,6%) de los 27 pacientes con SAF y en 3 de los controles (3,7%). Al calcular el RR, los pacientes con SAF tenían un RR de enfermedad isquemica de 7,4 (IC 95%: 4,4-15,6; P = 0,0006) con respecto a los controles. El ECG fue normal en todos los pacientes, incluidos los que presentaron RNM patologica. En la ecocardiografía, tampoco se encontraron datos indirectos de isquemia (no alteraciones en la movilidad ni datos de disfunción ventricular), aunque 4 pacientes mostraron engrosamiento de la valvula mitral o aortica, 5 tenían hipertrofia VI, 1 derrame pericárdico y 3 HP. Los autores encontraron que la isquemia miocárdica en los

pacientes con SAF se correlacionó mas estrechamente con hallazgos específicos del SAF, como la mayor duración de la enfermedad, la presencia de LVR y la positividad de los anti B2 GPI.

### COMENTARIOS

A pesar del pequeño número de pacientes, y por ello la necesidad de tomar con cautela los resultados, este estudio me ha parecido muy interesante. Por una parte nos demuestra la alta prevalencia de enfermedad coronaria silente en los pacientes con SAF y, por otra, que la RNM cardiaca con gadolinio es especialmente útil para su identificación. Sería muy interesante poderla utilizar en pacientes con SAF asintomáticos desde el punto de vista coronario pero con FRV presentes ya que probablemente la prevalencia de enfermedad coronaria será mas alta aún en este grupo de pacientes.

## PRONOSTICO DEL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON ANTICOAGULANTE LÚPICO (AL)

Canaud G, Bienaimé F, Noel LH, et al. *American Journal of Transplantation* 2010; 10:2051-2060.

El Síndrome Antifosfolipido, tanto primario como secundario, se asocia a

cambios vasculares intrarrenales específicos caracterizados por hiperplasia de la íntima, atrofia cortical focal y microangiopatía trombótica, constituyendo la denominada nefropatía SAF, que impacta negativamente sobre la función renal y es la responsable, en ocasiones, de la insuficiencia renal terminal y del trasplante renal en estos pacientes.

El impacto de los anticuerpos anti-fosfolípidos (aFL) en el pronóstico clínico y en la histología del riñón trasplantado es poco conocida y en algunos casos controvertida. Los autores de este artículo, estudian de forma retrospectiva, el papel que juegan los aFL (AL, anticardiolipinas y antiB2GPI), fundamentalmente el AL, en la funcionalidad y en la histología del riñón trasplantado. Para ver los cambios histológicos realizan biopsias a los 3 y a los 12 meses después del trasplante renal, al igual que miden el filtrado glomerular para el estudio de la funcionalidad renal.

Durante el periodo de estudio (2000 - 2009) realizaron 1359 trasplantes renales, de los cuales 37

(2,7%) tenían aFL (todos tenían AL positivo) y 12 (0,8%) cumplían criterios para SAF antes del trasplante, por lo que habían recibido tratamiento anti-coagulante durante la diálisis.

Al comparar los pacientes del grupo aFL (+) con los aFL (-) observaron los siguientes datos:

- 1) Las complicaciones trombóticas fueron más altas en el grupo aFL + que en los controles (59,5% vs 20,3%,  $p < 0,01$ ). Las trombosis arteriales o venosas del injerto ocurrieron en el 27% de los aFL + comparado con un 6,9% de los controles ( $P < 0,05$ ). Además, los pacientes aFL + presentaron más necrosis cortical (13,5% vs 0%;  $P < 0,05$ ) y trombosis venosa profunda (35,5% vs 13,8%;  $p < 0,05$ ) que los controles.
- 2) En el grupo SAF, la muerte ocurrió muy precozmente después del trasplante o en los 3 primeros meses, en 4 de los 12 pacientes con SAF (2 por complicaciones hemorrágicas y 2 por síndrome catastrófico).
- 3) La supervivencia del injerto era significativamente más baja en pacientes con SAF ( $p < 0,05$ ).
- 4) En las biopsias de los pacientes con

SAF se encontraron las lesiones típicas de la nefropatía SAF de forma significativa y no así en los controles. Al año del trasplante en los pacientes aFL + el daño vascular era muy importante con la consiguiente disminución en el filtrado glomerular.

Por todo ello, los autores concluyen que el trasplante renal compromete por un lado, la vida de los pacientes con SAF, y por otro, la presencia de AL en el momento del trasplante se asocia con alta frecuencia de nefropatía SAF en el injerto con pobre pronóstico renal.

#### COMENTARIOS

Me ha parecido de gran interés el artículo, porque confirma datos no muy conocidos sobre el pronóstico de los pacientes con SAF y trasplante renal. No solo hay que tener en mente que el rechazo y las complicaciones trombóticas son más frecuentes, sino que también compromete a la vida de los pacientes de forma significativa. Por lo tanto es un mensaje a tener en cuenta en los pacientes con SAF y afectación renal.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno. Raquel ríos Fernández.  
Hospita San Cecilio. Granada.

## ¿SE ASOCIA REALMENTE LA CRISIS RENAL CON EL TRATAMIENTO ESTEROIDEO EN PACIENTES CON ES? RESULTADOS DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA QUE NOS DEJA COMO ESTÁBAMOS

Trang T, Steele R, Baron M, et al. Rheumatol Int. DOI 10.1007/s00296-010-1697-6.

Normalmente se asume que el uso de corticoides, en pacientes con esclerodermia (ES), es un factor de riesgo para el desarrollo de crisis renal (CR). Las evidencias al respecto proceden de casos aislados, series de casos y estu-

dios retrospectivos, especialmente el estudio de casos y controles de la cohorte de Pitsburg, según el cual, el uso reciente de una dosis de prednisona  $\geq 15$  mg/d, incrementa la OR de CR a 4,4 (IC 2,0-9,4). Los autores del presente artículo se propusieron identificar la incidencia de CR y su riesgo rela-

tivo (RR) a partir de estudios prospectivos. Para ello hicieron una búsqueda bibliográfica exhaustiva, de aquellos ensayos clínicos (EC) en los que se hubiera administrado CS “de novo”, a pacientes con ES. Encontraron un total de 26 estudios, con 500 enfermos incluidos, de los cuales 10 (2%) desarrollaron una CR, en un tiempo medio de seguimiento de 17 meses. En los 10 casos se habían administrado CS, en dosis medias o altas, previamente. Siete de los 10 casos aparecieron en pacientes sometidos a trasplante de células madre. Al analizar solo los estudios circunscritos a formas difusas de ES (ESd), de reciente comienzo, la incidencia de CR aumentó al 4%, lo que supondría el doble de las tasas recogidas en la literatura. Los autores concluyen que la administración de CS puede asociarse al desarrollo de una CR, pero que este hallazgo podría estar enmascarado por factores confundentes como la gravedad de los pacientes o las intervenciones concomitantes (ciclofosfamida, trasplante o irradiación corporal total, entre otras).

#### COMENTARIOS

Aunque los autores pretenden aportar luz sobre un aspecto poco claro de la ES, la verdad es que el estudio, por sus limitaciones (heterogeneidad de los estudios, mala definición de CR, pacientes previamente seleccionados, etc.), referidas por los mismos autores en la publicación, nos deja prácticamente como estábamos. Por lo tanto tendremos que seguir teniendo cuidado con la administración de corticoides, especialmente en dosis  $\geq 15$  mg/d de prednisona, a pacientes con ES, sobre todo si tiene una forma difusa de la enfermedad. Afortunadamente estos fármacos tienen una indicación limitada en la enfermedad.

### EL EFECTO DEL TABACO SOBRE LA PROGRESIÓN DE DIFERENTES MANIFESTACIONES DE LA ESCLERODERMIA. UNA RAZÓN MÁS PARA CONVENCER A NUESTROS ENFERMOS SOBRE LA NECESIDAD DE DEJAR DE FUMAR

Hudson M, Lo E, Lu Y, et al. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63: 230-8.

Los autores se plantean este estudio a fin de conocer los posibles efectos del tabaco sobre diferentes manifestaciones de la esclerodermia (ES). Para ello llevan a cabo un estudio transversal en el seno del Registro del Grupo de Estudio de Esclerodermia de Canadá. A los pacientes se les realizó un exhaustivo examen. La valoración de la exposición al tabaco se hizo a partir de un cuestionario que no sólo clasificó a los pacientes en fumadores, no fumadores y exfumadores, sino que también profundizó en la intensidad de la exposición al tabaco con dos componentes, uno referido a la intensidad del tabaquismo, y otro al tiempo desde el abandono de la exposición, considerándose otras dos variables que incluyeron el tiempo hasta la aparición del posible efecto nocivo y el tiempo durante que dicho efecto se mantenía. Se recogió información sobre la presencia de úlceras, activas o no, necrosis digital o amputaciones. La gravedad de las manifestaciones de la enfermedad se realizaron mediante el Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ), que incluye el HAQ Disability Index y varias escalas visuales analógicas que miden la

gravedad de síntomas como el Raynaud, las úlceras digitales, la disnea y los síntomas gastrointestinales en la semana previa.

En total se analizaron 606 pacientes (87% mujeres; 90% blancos, 64% formas limitadas) con una edad media de  $55 \pm 12$  años. De los 606, el 16% eran fumadores activos y 42% exfumadores. Cuando se evaluó el efecto del tabaco en función de exposición al tabaco, los fumadores activos tenían más síntomas gastrointestinales, peor apetito e inferior cociente FEV1/CVF. Cuando se evaluó mediante el CSI, el tabaco mostró un efecto significativo negativo en variables vasculares, respiratorias y gastrointestinales. En el caso del Raynaud, p.ej., pudo observarse que el tabaco ejerce un efecto nocivo rápido, que desaparece pronto, una vez se abandona el hábito; en el caso del reflujo, el tiempo hasta la aparición del efecto nocivo fue más prolongado, aunque, al cesar de fumar, el efecto se perdió pronto. En el caso de la DLCO, el efecto tarda años en verse, pero también años en desaparecer, pudiéndose apreciar un efecto acumulativo, que no se ve en el caso del Raynaud o el reflujo.

#### COMENTARIOS

Se trata de un estudio muy interesante, en el que se utiliza una herramienta muy atractiva, el CSI, a fin de valorar el efecto del tabaco en el desarrollo de diferentes manifestaciones de la enfermedad. Lo curioso es que viene a corroborar, de una manera estadística, lo que muchos pensamos de una manera empírica: el tabaco ejerce efectos deletéreos sobre la gran mayoría de las manifestaciones clínicas de la ES.

# VASCULITIS SISTÉMICAS



Manuela Moreno Higuera y José Luis Callejas Rubio.

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

## MORTALIDAD EN EL WEGENER: EL RETO ES SUPERAR EL PRIMER AÑO

Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, et al. *Rheumatology* 2010 Nov 25.

La edad mayor de 65 años, la afectación renal y los títulos elevados de c-ANCA se han asociado a un peor pronóstico en los pacientes con granulomatosis de Wegener (GW). El pronóstico a largo plazo en este grupo de pacientes es desconocido, pudiendo asociarse a una mayor mortalidad cardiovascular por daño endotelial y/o aumento del riesgo de cáncer por la propia vasculitis o por los agentes citotóxicos empleados para controlar la actividad. El objetivo de este estudio es describir el exceso de mortalidad asociado con la GW y para ello se comparan 255 pacientes nuevamente diagnosticados de GW en el periodo comprendido entre 1989 y 2004 con 2546 controles de la base de datos "General Practice Research Database" del Reino Unido, emparejados por edad, sexo y comorbilidad. Se incluyeron a pacientes con GW tanto con afectación renal como sin ella, y se tuvo en cuenta la presencia de comorbilidad al diagnóstico como diabetes, hipertensión, dislipemia, IAM o ACVA previos. El "punto de inte-

rés" primario fue la muerte por cualquier causa. La mortalidad para los pacientes con GW fue significativamente mayor de forma global (20,8% vs 7,8%;  $p < 0,001$ ). Esta diferencia fue superior en el primer año después del diagnóstico (11% vs 1,2%;  $p < 0,001$ ), con una *hazard ratio* (HR) de 9, que fue significativamente peor para los pacientes menores de 65 años (HR de 19,9). El exceso de mortalidad fue menos marcado después del primer año con una HR de 1,68 entre los 1-5 años del diagnóstico, HR de 2,41 entre los 5 y 10 años, para luego nuevamente aumentar a una HR de 4,4 entre los 10-15 años del diagnóstico. La curva de Kaplan-Meier mostró un incremento de mortalidad después de los 8 años. Las causas más comunes de muerte en el primer año fueron la infección (32%), la actividad de la vasculitis (17,95%) y el fallo renal (17,9%). Las causas del aumento tardío de la mortalidad no pudieron ser identificadas.

Los autores concluyen que los pacientes con GW tienen un riesgo de muerte 9 veces superior al grupo control en el primer año desde el diagnóstico. Existe otro aumento de mortalidad a los 8 años, pero las causas de este último son heterogé-

neas, sin poder determinar si la enfermedad cardiovascular o el desarrollo de neoplasias son los factores contribuyentes mayores.

### COMENTARIOS

Parece muy interesante este patrón bimodal identificado en la mortalidad de los pacientes con GW. Si bien es conocido el aumento de mortalidad en el primer año del diagnóstico, este aumento tardío, por no inesperado, no deja de ser llamativo y debe ponernos las pilas para identificar sus causas. No entendemos bien el aumento de la mortalidad en los menores de 65 años, no haciéndose referencia a ello en la discusión del trabajo.

## UNA GUÍA PRÁCTICA PARA EL ABORDAJE Y TRATAMIENTO DE LAS NEUROPATÍAS VASCULÍTICAS NO SISTÉMICAS

Collins MP, Dyck JB, Gronseth GS, et al. *J Peripher Nerv System* 2010;15:176-84.

Las neuropatías vasculíticas no sistémicas (NVNS) entran en el diagnóstico diferencial de las neuropatías axonales, especialmente cuando son asimétricas o multifocales. Sus criterios diagnósticos, clasificación

y tratamiento no están bien estandarizados. Este artículo es un guía de práctica clínica basada en la opinión de expertos y en la revisión sistemática de la literatura de este tema, sobre la que nos gustaría resaltar los aspectos, en nuestra opinión, más significativos:

- ▶ se incluyen como NVNS la radiculoplexoneuropatía no diabética y la neuritis sensitiva migratoria de Wartenberg.
- ▶ se establecen unos criterios diagnósticos de NVNS definitiva, probable y posible, siendo la presencia de inflamación intramural y la lesión de la pared vascular los hallazgos anatomopatológicos más específicos.
- ▶ los datos clínicos típicos de la NVNS son la afectación sensitiva o sensitivo-motora, con patrón asimétrico o multifocal, de predominio en miembros inferiores, dolorosa, de curso agudo recidivante y con datos en el EMG de no desmielinizante.
- ▶ los criterios de exclusión son la presencia de una neuropatía desmielinizante aguda en el EMG, la afectación puramente motora y la presencia de pleocitosis o hiperproteinorraquia en el líquido cefalorraquídeo.
- ▶ la presencia de afectación de otros órganos, la positividad de ANCA o de crioglobulinas, una VSG >100 mm/h<sup>a</sup> y la presencia de otra enfermedad o fármacos que predispongan a una vasculitis sistémica, van a favor de una neuropatía vasculítica sistémica.
- ▶ respecto a las pruebas complementarias a realizar ante la sospecha de una neuropatía vasculítica se indican los estudios de

rutina y estudios opcionales a realizar.

- ▶ la biopsia es obligatoria para el diagnóstico y debe realizarse sobre nervios afectados clínica o electromiográficamente; es opcional en pacientes con una vasculitis sistémica establecida por criterios clínicopatológicos y una neuropatía típica de vasculitis.
- ▶ la biopsia muscular está indicada sólo si es posible obtenerla junto con la del nervio en la misma incisión; si no lo es, se recomienda sólo la biopsia del nervio.
- ▶ todos los pacientes con NVNS progresiva y definitiva con vasculitis activa demostrada en la biopsia, independientemente de su curso clínico, deberían ser tratados.
- ▶ el tratamiento de elección inicial son los corticoides en monoterapia, pudiendo mantenerse entre 6-18 meses.
- ▶ en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o que progresan con corticoides se debe utilizar otro inmunosupresor, siendo la ciclofosfamida, el metotrexate y la azatioprina los de primera elección. El tratamiento debe mantenerse entre 18 y 24 meses.
- ▶ no existen unos criterios de certeza de remisión pero ésta se considera probable si no hay empeoramiento clínico y hay mejoría en al menos una prueba objetiva después de 6 meses de observación.
- ▶ en pacientes refractarios al tratamiento se puede usar inmunoglobulinas, plasmaféresis o rituximab. Otras opciones son infliximab, micofenolato, alemtuzumab, globulina antitimocítica, y 15-deosiperqualina.

## COMENTARIO

se trata de una guía interesante para el más fácil abordaje diagnóstico y terapéutico de una patología difícil como la NVNS.

## **PALO AL MICOFENOLATO: NO SUPERIOR A AZATIOPRINA EN EL MANTENIMIENTO EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA**

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al (European Vasculitis Study Group [EUVAS]). *Jama* 2010; 304(21): 2381-8.

El estudio IMPROVE (International Mycophenolate Mofetil Protocol Reduce Outbreaks of Vasculitides) es un ensayo clínico abierto, controlado, aleatorizado para estudiar la hipótesis de que micofenolato de mofetilo (MM) es más efectivo que azatioprina (AZA) para prevenir las recidivas en vasculitis asociadas a ANCA (VAA). Se incluyeron un total de 156 pacientes diagnosticados nuevamente de granulomatosis de Wegener (GW) o poliangiítis microscópica (PAM), de 42 centros de 11 países europeos. Se asignaron 80 pacientes a recibir AZA (2 mg/kg/d, máximo 200 mg/d) y 76 a recibir MM (empezando a dosis de 2 g/d), después de inducción de la remisión con ciclofosfamida y prednisona, con o sin plasmaféresis en casos graves. El porcentaje de pacientes con GW fue del 68,7% en el grupo asignado a AZA y del 59,2% en el grupo asignado a MM. El "punto de interés" primario fue la supervivencia libre de recidiva y los secundarios el *Vasculitis Damage Index*, el filtrado

glomerular y la proteinuria. Se definió supervivencia libre de recidiva al tiempo entre la remisión y la primera recidiva (mayor o menor), abandono, muerte o pérdida de seguimiento. Se definió remisión como una BVAS de 0, recidiva mayor como la nueva aparición de afectación de un órgano mayor, atribuible a la vasculitis, y recidiva menor como recurrencia o nueva aparición de una manifestación menos grave atribuible a la vasculitis. No existieron diferencias significativas entre las características clínicas de los pacientes al diagnóstico ni a la remisión. El tiempo medio de seguimiento fue de 39 meses.

Las recidivas fueron más comunes en el grupo de MM (42/76, 18 mayores y 24 menores) comparadas con el grupo de AZA (30/80, 10 mayores y 20 menores) con una *hazard ratio* (HR) para MM de 1,69 y una *p* de 0,03. Ajustada por distintas variables, incluidos subtipo de enfermedad, ruta y/o dosis de administración de ciclofosfamida y corticoides, la HR se mantuvo. La HR para recidiva mayor fue de 2,14 para el grupo tratado con MM con *p* de 0,054. No hubo diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los "puntos de interés" secundarios, ni entre los efectos adversos en ambos grupos (infecciones, leucopenia, even-

tos cardiovasculares y neoplasias). Seis pacientes con AZA abandonaron el tratamiento por intolerancia y dos el MM.

#### COMENTARIO

A la luz del presente estudio parecen razonables las conclusiones de los autores: 1) MM parece menos efectivo que AZA para prevenir recidivas, tanto mayores como menores, 2) no parece haber ventajas adicionales en cuanto a tolerabilidad o efectos secundarios con MM respecto a AZA, y que por tanto, 3) no hay evidencia para su uso como tratamiento de mantenimiento inicial en los pacientes con VAA.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



Nuria Navarrete Navarrete, José Mario Sabio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

## ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE HORMONAS SEXUALES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Forsblad-d'Elia H, Carlsten H, Labrie F, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2044-51.

El SSp afecta de manera predominante a las mujeres (9:1), siendo la edad media de inicio 40-50 años. Los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y de DHEA sulfato (DHEAs), precursores de

las hormonas sexuales, están disminuidos en pacientes con SSp. Estas prohormonas no ejercen per se ningún efecto, sin embargo, especialmente la DHEAs, es transformada en los tejidos periféricos en andrógenos y estrógenos. Los autores de este artículo se plantean 2 cuestiones: 1) ¿existe una relación entre los niveles de las hormonas sexuales (esteroides sexuales) y las manifestaciones clínicas del SSp?, 2) ¿la administración exógena de DHEAs podría influir en dichas manifestaciones?

Los autores realizaron un ensayo clínico, aleatorizado con placebo, cruza-

do, a doble ciego, con un seguimiento de 9 meses. Se incluyeron 23 mujeres postmenopáusicas con SSp, divididas en dos grupos: las de un grupo recibieron 50 mg de DHEA p.o. por la mañana, mientras que las del otro recibieron placebo; tras 4 meses de seguimiento, y un mes de lavado, los dos grupos fueron cruzados. Se recogieron datos clínicos (sequedad oral y ocular), flujo salival, datos histopatológicos (focus score) y analíticos (perfil de autoinmunidad y niveles de DHEA, DHEAs y sus metabolitos).

La sequedad oral se correlacionó

con bajos niveles de testosterona y androstendiona, mientras que la sequedad ocular se correlacionó con bajos niveles de estrógenos. La presencia de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La se asoció con bajos niveles de estradiol. El tratamiento con DHEA mejoró la sequedad oral aunque no se demostró un aumento del flujo salival. Finalmente, los efectos adversos observados en los pacientes tratados fueron los esperados: acné, sudoración, pesadillas, mareos, e hirsutismo.

#### COMENTARIO

Este estudio muestra la posible influencia de las hormonas sexuales en las manifestaciones clínicas y el perfil de autoinmunidad en los pacientes con SS. Niveles bajos de las hormonas sexuales se asociaron con la presencia de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, sensación de sequedad oral y ocular, y niveles de VSG. El efecto del tratamiento con 50 mg diarios de DHEA durante 4 meses fue escaso. Este estudio no permite saber cuál sería el efecto de dosis mayores de DHEA durante periodos más prolongados ni tampoco sus efectos en otros enfermos (varones y mujeres jóvenes en edad fértil). En cualquier caso, los resultados obtenidos justificarían la realización de un ensayo clínico con diferentes dosis de DHEA, más tamaño muestral y más período de seguimiento.

#### TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Massara A, Bonazza S, Castellino G, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. JAMA 2010; 304: 452-60.

En este artículo, los autores realizan una excelente revisión sistemática del

tratamiento del Síndrome de Sjögren (SS). Para ello se hizo un búsqueda en MEDLINE y EMBASE entre enero de 1986 y abril de 2010. Se encontraron 1791 artículos en lengua inglesa. Se consideraron exclusivamente ensayos clínicos controlados (ECC) y los estudios de cohortes prospectivos (ECP), excluyéndose revisiones, estudios experimentales, estudios de cohortes retrospectivos y de casos-controles y casos clínicos. Finalmente se incluyeron en el análisis 56 estudios de calidad (37 ECC y 19 ECP).

**Xeroftalmía:** Las lágrimas artificiales y los lubricantes nocturnos son altamente recomendados. El uso de ciclosporina tópica (0.05%, 2 veces al día) en pacientes con sequedad ocular moderada-grave viene avalado por algunos pero no por todos los ECC. Los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos tópicos podrían tener un efecto beneficioso en pacientes con xeroftalmía grave refractaria a otros tratamientos, pero los efectos adversos asociados a un uso prolongado limitan en gran medida su indicación, y en cualquier caso siempre deberían realizarse bajo la supervisión de un oftalmólogo.

**Xerostomía:** El tabaco y el alcohol deben ser evitados. La saliva artificial y la goma de mascar sin azúcar pueden ser útiles en casos de sequedad oral leve a moderada. En aquellos pacientes con función salivar residual, la pilocarpina (5 mg/6 h) y la cevimelina (30 mg/8h) son los tratamientos de elección. Para los que presentan intolerancia a los agonistas muscarínicos, la N-acetilcisteína podría ser una alternativa.

**Síntomas generales:** No está claro el efecto beneficioso de la hidroxiquina sobre los síntomas musculares, dolor articular y fatiga, si bien los estudios en los que se ha ensayado este fármaco incluyeron pocos pacientes.

El uso de terapias biológicas en este contexto no está justificado en la actualidad.

**Afectación extraglandular:** Aunque los corticoides y los inmunosupresores se utilizan con frecuencia en estas situaciones, la evidencia de su uso es limitada, ya que los estudios son pequeños, y muchos de ellos se centran en el efecto sobre la sequedad. Rituximab se ha empleado con éxitos en algunas manifestaciones extraglandulares como vasculitis, neuropatía, glomerulonefritis y artritis, pero son estudios pequeños, por lo que su uso, en espera de ensayos de mayor calidad, debería reservarse para pacientes que son refractarios al tratamiento estándar. Sólo existen unos pocos estudios retrospectivos en los que se aborda el manejo de las complicaciones que amenazan la supervivencia del paciente (glomerulonefritis, mielitis, neumopatía intersticial, vasculitis, etc.) A pesar de esta escasa evidencia, se recomienda el uso de pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, recambio plasmático y últimamente rituximab.

#### COMENTARIO

En definitiva, esta revisión pone de manifiesto el bajo grado de evidencia que existe para la mayoría de los fármacos empleados en el tratamiento del SS, por lo que las decisiones terapéuticas en esta patología se basan en gran medida en la experiencia personal y en la opinión de expertos. Esto es mucho más evidente en cuanto a los nuevos tratamientos con agentes biológicos se refiere. De aquí la necesidad de caracterizar grandes cohortes de pacientes con SS, poner en marcha ECC multinacionales y consensuar objetivos para evaluar los resultados de dichos ensayos.



# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnos i Marín.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## RITUXIMAB EN LESIONES OCULARES REFRACTARIAS A TRATAMIENTO CITOTÓXICO EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET; ESTUDIO PILOTO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO

Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, et al. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2010; 13: 246-252.

En este trabajo, los autores publican un estudio piloto, controlado, aleatorizado, simple ciego, realizado en Teherán, sobre la eficacia de Rituximab en los pacientes con enfermedad de Behçet (EB) y afectación ocular grave (vasculitis retiniana, edema macular/retiniano) resistente a tratamiento citotóxico. Incluyeron a 20 pacientes que dividieron en dos brazos de tratamiento, cada uno de 10 pacientes, y que siguieron durante 6 meses. Al grupo de Rituximab (GR) se le administró dos ciclos de 1.000 mg (en intervalo de 15 días). Estos sujetos recibieron además Metotrexato (15 mg/semanales), con Prednisolona (0,5 mg/kg/día). El grupo de tratamiento citotóxico combinado (GTCC) recibió Ciclofosfamida en pulsos (1000 mg/mes), Aza-

tioprina (2-3 mg/kg/día) y Prednisolona (0,5 mg/kg/día).

El objetivo principal del estudio fue valorar el TADAI (Índice de Actividad Total Ajustado de Enfermedad), calculado por la siguiente fórmula: Ojo Derecho  $[(UA \times 1) + (UP \times 2) + (VR \times 3) + (AV - 10) \times 2]$  + Ojo Izquierdo  $[(UA \times 1) + (UP \times 2) + (VR \times 3) + (AV - 10) \times 2]$ .

Los objetivos secundarios fueron la valoración de la evolución de la agudeza visual (VA), de la uveítis posterior (PU), de la vasculitis retiniana (VR) y del TIAI (Índice de Actividad Inflamatoria Total), éste último calculado por la fórmula: Ojo Derecho  $[(UA \times 1) + (UP \times 2) + (VR \times 3)]$  + Ojo Izquierdo  $[(UA \times 1) + (UP \times 2) + (VR \times 3)]$ . A todos ellos se les hizo una valoración basal, a los 2, 4 y 6 meses.

A los 6 meses, el grupo GR mostró mejoría significativa en el TADAI y en la UP en relación al grupo del GTCC. El edema de retina/mácula mejoró en ambos grupos de forma significativa. Sin embargo, en cuanto a la AV y a la VR no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. En los pacientes tratados con Rituximab, la máxima mejoría del TADAI, se alcan-

zó al segundo mes, deteriorándose gradualmente en los meses siguientes. En cuanto al número de pacientes y al tiempo en meses desde el final del estudio (6 meses) para un nuevo brote fue mayor y menor, respectivamente, en el GR respecto al GTCC.

A nivel de efectos secundarios, estos fueron más frecuentes e importantes en el GR que en el GTCC. Estos autores concluyen que Rituximab es eficaz para las lesiones graves resistente a tratamientos citotóxicos.

### COMENTARIO

Lo que me resulta llamativo es que, con la intensidad de tratamiento en ambos grupos, no hubiera mejores resultados, especialmente en el grupo GTCC, además de que hubiera tan pocos efectos secundarios importantes en este último.

En cuanto al grupo tratado con Rituximab según este trabajo, con tan poco número de enfermos, se aprecia como pan costoso para hoy y hambre para mañana, hasta que no conozcamos más sobre su perfil de seguridad en los retratamientos y su administración conjunta con otros fármacos.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco José García Hernández.

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

## **MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA DESENCADENADA POR ANTI-TNF $\alpha$ ¿UNA COMPLICACIÓN REAL?**

Klein R, Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, et al. Arch Dermatol 2010; 146: 780-4.

Brunasso AM, Scocco GL, Massone C. J Rheumatol 2010; 37: 1549-50.

Ishikawa Y, Yukawa N, Kawabata D, Ohmura K, et al. Clin Rheumatol 2010; 29: 563-6.

Vordenbäumen S, Neuen-Jacob E, Richter J, et al. Clin Rheumatol 2010; 29:555-8.

Se han publicado descripciones de casos y pequeñas series de casos de pacientes tratados con antiTNF $\alpha$  por miopatía inflamatoria idiopática (MII), habitualmente refractarios al tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores. Los resultados han sido, cuanto menos, discordantes, con un éxito del 75 al 100% en algunas series frente a una tasa de mejorías inferior al 30% en otras. Los antiTNF- $\alpha$  se han asociado al desencadenamiento de enfermedades autoinmunes, principalmente cuadros lupus-like y vasculitis. Desde 2003 se han comunicado varios casos de MII desarrollados en pacientes tratados con agentes antiTNF- $\alpha$  por artritis reumatoide (AR).

Durante el último año se han publicado varias comunicaciones al respecto, con revisión en algunos artículos de los casos previamente comunicados. Éste parece, por tanto, un buen momento para reflexionar sobre la posible asociación entre MII y tratamiento antiTNF- $\alpha$ .

Se han comunicado, en total, 11 casos de MII presuntamente desarrollada después del inicio del tratamiento antiTNF- $\alpha$ . Todos los agentes antiTNF- $\alpha$  han estado implicados. Los casos comunicados corresponden tanto a polimiositis (PM) como a dermatomiositis (DM), e incluso hay 2 de miopatía por cuerpos de inclusión. Cuatro de los 9 pacientes con PM/DM tenían anticuerpos anti-Jo-1 positivos conocidos desde antes de iniciar el tratamiento antiTNF- $\alpha$ . 2 de ellos con neumopatía intersticial asociada. La mayoría de pacientes precisó, además de la interrupción del agente presumiblemente responsable, de tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores.

### **COMENTARIO**

Estos son los números fríos, pero a partir de las descripciones realizadas se puede hacer algunas consi-

deraciones. La asociación de MII con AR se ha establecido con anterioridad. Se puede especular con que los casos de MII desarrollados en pacientes con AR, a partir del inicio del tratamiento con agentes antiTNF- $\alpha$  sea realmente un evento adverso asociado o parte de la historia natural de la enfermedad en algunos pacientes. Por otro lado, los pacientes con síndrome antisintetasa pueden tener inicialmente afectación muscular subclínica o ausente y los síntomas principales en tal caso son artritis y neumopatía intersticial, lo que lleva con no poca frecuencia a un diagnóstico erróneo inicial de AR. El desarrollo posterior en ellos de debilidad muscular y/o rash cutáneo característico puede ser malinterpretado como aparición de novo de una MII que en realidad era su enfermedad de base. De todas formas, y tras estas importantes consideraciones, algunos de los casos comunicados sí podrían representar casos verdaderos de MII inducida por antiTNF- $\alpha$ . En los próximos años se acabará por aclarar si realmente existe asociación entre el tratamiento antiTNF- $\alpha$  y el desarrollo de MII, y si dicha asociación es o no anecdótica.

# EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

## RIESGO DE BLOQUEO CARDIACO EN FETOS PROCEDENTES DE MADRES CON LES EXPUESTAS A HIDROXICLOROQUINA

Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1827-30.

Los receptores toll-like (TLR) parecen estar implicados en la patogénesis del lupus neonatal. Los autores formulan la hipótesis de que la Hidroxicloroquina (HCQ), que es un inhibidor de los TLR, podría reducir el riesgo de las manifestaciones cardíacas asociadas a los anticuerpos anti-Ro/anti-La.

Se estudiaron 50 niños con manifestaciones cardíacas del Lupus neonatal y 151 controles, procedentes de varios estudios de embarazo. Los criterios de inclusión fueron: documentación de anticuerpos anti-SSA/Ro/SSB/La materna, confirmación del uso de medicamentos y de la evolución del recién nacido, diagnóstico del LES antes del embarazo y parto antes del 31 de diciembre de 2007.

Los resultados demostraron que siete (14%) de los niños con manifestaciones cardíacas habían estado expuestos a HCQ, comparados con 56 (37%) de los controles ( $p = 0.002$ ; OR:

0.28; 95% CI: 0,12-0,63). Los casos y controles eran similares en cuanto al status demográfico y de anticuerpos. El análisis multivariante ajustado por año de nacimiento, raza o etnia materna, anticuerpos, uso de corticoides no fluorados y lupus neonatal cardíaco previo, resultó en una OR asociada al uso de HCQ de 0.46 (95% CI: 0,18-1,18;  $p = 0,10$ ). Este estudio sugiere, por tanto, que la exposición a la HCQ durante el embarazo en mujeres con LES y anticuerpos anti-Ro/anti-La, puede disminuir el riesgo de manifestaciones cardíacas del lupus neonatal.

### COMENTARIO

Hoy en día, todavía es frecuente encontrarse con médicos que desaconsejan continuar con el tratamiento con hidroxicloroquina durante el embarazo, a pesar de que existe evidencia científica de que este fármaco es seguro durante el embarazo y que ayuda a prevenir brotes durante éste.

Aunque el estudio tiene algunas limitaciones: es retrospectivo y los resultados no llegan a alcanzar significación estadística, los datos sugieren que la HCQ podría disminuir la incidencia de bloqueo cardíaco congénito asociado al LES. Esta puede ser, por tanto, otra ra-

zón más, para aconsejar el mantenimiento de la terapia con HCQ durante el embarazo en las pacientes con LES.

## INFORMACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN MUJERES CON LES: ¿UN LAPSUS EN LA ATENCIÓN SANITARIA?

Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Nov 15. Epub ahead of print].

El objetivo del estudio es examinar el uso y la información sobre los métodos anticonceptivos en mujeres con LES de la Universidad de San Francisco.

Durante el año 2008, se preguntó a las participantes sobre sus intenciones de embarazo, uso de anticonceptivos y sobre si habían recibido información sobre la anticoncepción. Se incluyeron mujeres premenopáusicas menores de 45 años, sexualmente activas. Se comparó el uso y la información sobre anticonceptivos que habían recibido, estratificadas por el tratamiento con fármacos teratogénicos y por la

historia de trombosis o anticuerpos antifosfolípidos. Se utilizó un modelo de regresión logística para examinar los predictores del uso de anticonceptivos y de la información que se les había proporcionado.

Entre 206 mujeres menores de 45 años, sexualmente activas, 86 estaban en riesgo de embarazo no deseado. El 59% de ellas no habían recibido información sobre anticonceptivos en el último año. El 22% de las mujeres, reportaron utilizar métodos anticonceptivos inconsistentes y el 53% utilizaba solamente métodos de barrera. Solo tenían implantado un DIU el 13% de las pacientes. Las mujeres que estaban en tratamiento con fármacos potencialmente teratogénicos, no habían recibido más información que las que no tomaban estos fármacos. Tampoco utilizaban métodos anticonceptivos más eficaces. Las pacientes con historia de trombosis o con anticuerpos antifosfolípidos (aPL), no usaban menos métodos anticonceptivos estrogénicos que las otras. 4 Mujeres con antecedentes de trombosis o

aPL, estaban en tratamiento con anticonceptivos estrogénicos.

Los autores concluyen que la mayoría de las mujeres con LES de esta cohorte que estaban en riesgo de embarazo no deseado, no habían recibido información sobre anticoncepción en ese año, a pesar del uso frecuente de fármacos potencialmente teratogénicos. Muchas de estas pacientes utilizaban métodos con una alta incidencia de fallos y pocas utilizaron DIU. Algunas de ellas tomaban de forma inapropiada anticonceptivos estrogénicos. Todo esto sugiere la necesidad de mejorar los servicios de planificación e información sobre anticonceptivos en mujeres con LES.

#### COMENTARIO

Este estudio pone de manifiesto que un aspecto tan importante como la información y el uso sobre métodos anticonceptivos en mujeres con LES, no se está llevando a cabo de forma eficaz. El LES es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres en

edad fértil, en las que el embarazo debe planearse cuidadosamente, para evitar problemas importantes tanto fetales como maternos. También es importante destacar que en este estudio, muchas de las pacientes con LES estaban en tratamiento con fármacos teratogénicos y a pesar de eso, solo una minoría habían recibido información en el último año y pocas utilizaban métodos anticonceptivos eficaces. Otro aspecto importante es el uso inapropiado de anticonceptivos estrogénicos en pacientes con antecedentes de trombosis o con aPL, que podrían desencadenar eventos trombóticos. En resumen, este estudio demuestra que en una población de mujeres con LES, probablemente con un más alto nivel educacional que la población general, no se está llevando a cabo una adecuada información sobre aspectos muy importantes de su enfermedad y de su sexualidad. Probablemente, en poblaciones con un menor nivel educacional, los resultados serían aún peores.

# INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez, Paloma Rivera de Zea, Mª Ángeles López-Egea Bueno.  
Servicio de Oftalmología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

## ESTUDIO TRANSVERSAL DE LOS PATRONES DE TRATAMIENTO ACTUALES EN UVEÍTIS NO INFECCIOSAS ENTRE LOS ESPECIALISTAS DE ESTADOS UNIDOS

Nguyen QD, Hatef E, Kayen B, et al. *Ophthalmology*. 2011 Jan;118(1):184-90. Epub 2010 Aug 3.

Los glucocorticosteroides (GC) son

los únicos fármacos aprobados por la "Food and Drug Administration" para el tratamiento de la uveítis no infecciosa en EEUU; su uso crónico está asociado a serios efectos adversos. Las guías terapéuticas que hay establecidas recomiendan el empleo de fármacos ahorradores de corticoesteroides cuando no es po-

sible alcanzar el control de la uveítis con dosis iguales o equivalentes a 10 mg de prednisona/día durante tres meses. Este estudio evalúa los patrones de tratamiento seguidos por médicos que manejan de forma rutinaria pacientes con uveítis no infecciosas, para determinar si las guías de tratamiento que hay esta-

blecidas son seguidas. Un total de 580 pacientes con uveítis y necesidad de tratamiento sistémico fueron incluidos en el estudio; el 29% presentaba uveítis anterior, el 24% uveítis intermedia, el 26% uveítis posterior y el 21% panuveítis. Ciento noventa y nueve pacientes (34%) presentaban enfermedad activa. El período medio de tiempo entre el diagnóstico y la realización del estudio fue de 3,1 a 4,5 años. Alguna patología sistémica se asoció con la uveítis en el 16-54% de los pacientes. El 57-100% de los pacientes estaban recibiendo terapia inmunosupresora sistémica. En total, 360 pacientes (62%) recibieron corticosteroides sistémicos, con una dosis diaria media inicial de 44 mg y una

dosis de mantenimiento de 34 mg de prednisona (o equivalente). Entre los médicos encuestados, el 75% no utilizaba o no conocía las guías de tratamiento para la uveítis.

#### COMENTARIO

Aunque se ha escrito mucho acerca del tratamiento para las uveítis, poco se conoce sobre la práctica médica que se sigue en la realidad. Este estudio demuestra que, en general, los pacientes con uveítis son tratados con dosis de corticosteroides más altas y durante períodos de tiempo más prolongados que los recomendados como mantenimiento, así como que la terapia inmunomoduladora se emplea con menor frecuencia que la que reco-

mienda el “Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group” (sólo se utilizó en el 12% de los pacientes). Consecuentemente, la tasa de efectos secundarios asociados a los corticosteroides es bastante alta: un 23% en los pacientes con uveítis anterior, un 26% en los pacientes con uveítis intermedia, un 42% en los pacientes que presentaban uveítis posterior y un 45% en los afectados de panuveítis. El pobre nivel de conciencia o seguimiento de las guías de tratamiento por parte de los oftalmólogos que manejan pacientes con uveítis, sugiere la necesidad de educar a la comunidad médica para mejorar el cuidado de estos pacientes.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde.

FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaen.

## PÉNFIGO Y OSTEOPOROSIS

Wohl Y, Dreier J, Cohen AD. Arch Dermatol 2010; 146: 1126-1131.

El pénfigo es una enfermedad ampollas autoinmune de baja incidencia y prevalencia que compromete piel y mucosas. Su patogenia no está perfectamente determinada, pero en ella participa la activación de linfocitos B, T, citoquinas proinflamatorias, IL1 y 6, y el factor de necrosis tumoral incidiendo

en un fenómeno común a todas las variables de pénfigo, la acantosis. Wohl presenta un estudio de casos y controles de pacientes afectados de pénfigo de más de 20 años de evolución para determinar la prevalencia de osteoporosis, dado que se trata de una de las afecciones dermatológicas que requiere del uso de corticoterapia sistémica como principal arma terapéutica durante periodos de tiempo muy prolongados aunque sea a bajas dosis. El estudio de la

osteoporosis en estos pacientes radica no sólo en las terapias necesarias para su control sino también en la osteoporosis asociada al proceso inflamatorio en sí, como se ha demostrado en otras enfermedades autoinmunes. El estudio incluyó 255 pacientes y 509 controles. El 40,5% de los pacientes con pénfigo padecían osteoporosis en comparación con el 6,5% de los controles ( $p < 0.001$ ). Esta diferencia se mantenía tras realizar un análisis de factores de confusión

(edad, sexo, tratamientos previos,...). Tan sólo la tercera parte de los pacientes con pénfigo habían realizado algún tipo de cribado para osteoporosis en los últimos 10 años.

**COMENTARIO**

Los dermatólogos debemos concienciarnos del control y prevención de osteoporosis en los pacientes sometidos a terapia corticoidea de larga duración, tal y como sucede en este caso con los pacientes de pénfigo. La osteoporosis inducida por el uso de corticoterapia sistémica se caracteriza por la pérdida de masa ósea y fracturas que afectan principalmente la cadera, vértebras y muñecas. Esta pérdida de masa ósea acontece de forma especialmente rápida los primeros meses de tratamiento y debemos familiarizarnos con la determinación de marcadores de formación y resorción ósea así como los resultados obtenidos de la densitometría como principal prueba de imagen. La prescripción de suplementos adecua-

dos de calcio y vitamina D, así como establecer la dosis mínima morbidostática que permita el control de la enfermedad son imperativos.

**MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL LUPUS DISCOIDE**

Wahie S, McColl E, Reynolds NJ, et al. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1030-1037.

El lupus discoide (LED) es una de las variedades englobadas en el lupus eritematoso, que afecta básicamente a la piel y que se caracteriza por su carácter especialmente desfigurante en ocasiones. En la actualidad no hay una herramienta específica para medir la intensidad o gravedad de la enfermedad. El estudio de Wahie trata de establecer un índice adecuado para medir esta actividad y correlacionarlo con la calidad de vida de los pacientes que la padece: SADDLE: Score of Activity and damage in DLE. La actividad se mide mediante la determinación del eritema, induración y descamación y el daño o su intensidad me-

dante la atrofia y la depigmentación, de forma que el índice oscilaría en puntuaciones entre 0 y 195. Se estableció el coeficiente de correlación intraclase siendo superior a 0,7, el cual es consistente para determinar la evaluación intra e interobservador. No obstante en este estudio la correlación con los parámetros del índice de calidad de vida DLQI es baja.

**COMENTARIO**

En el momento actual la farmacoeconomía en uno u otro sentido guía nuestras indicaciones terapéuticas y para ello es necesario disponer de los índices más objetivos que evalúen la actividad de una enfermedad. Esta primera aproximación para evaluar la actividad del LED es bastante útil y no excesivamente complicada de aplicar en la práctica clínica diaria, lo cual puede facilitar el trabajo del clínico. Queda pendiente establecer una mejor correlación con los parámetros de calidad de vida y si es útil para monitorizar los tratamientos de nuestros pacientes.

# SARCOIDOSIS



Mª Jesús del Castillo Palma.

Unidad de colagenosis e hipertensión pulmonar. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

**¿SARCOIDOSIS INDUCIDA POR TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$ ?**

Skoie IG, Wildhagen K, Omdal R. Development of sarcoidosis following etanercept treatment: a report of three cases.

*Rheumatol Int.* doi 10.1007/s00296-009-1349-x.

Massara A, Cavazzini L, La Corte R, et al. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review.

*Arthritis Rheum* 2010; 39:313-319.

Van der Stoep D, Braunstahl G, Van Zeben J, et al. Sarcoidosis during anti-tumor necrosis factor therapy: no relapse after rechallenge. *J Rheumatol* 2009;36:12; doi.10.3899/jrheum.090307.

Los fármacos anti-TNF: infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), se han utilizado con resultados favorables en pacientes con sarcoidosis resistente a corticoterapia, aunque etanercept (ETA) no ha dado resultados en este terreno. Resulta paradójico el hecho de que se ha observado el desarrollo de lesiones granulomatosas, o de sarcoidosis plenamente desarrollada, en pacientes tratados con agentes anti-TNF por diferentes motivos (8 casos recogidos en el Registro BIOGEAS), con exclusión de tuberculosis y otras causas infecciosas.

Comentamos tres trabajos muy recientes en los que se comunican varios de estos casos. En el de Skoie et al, se trata de tres pacientes con espondilitis anquilosante, artritis crónica juvenil y artritis reumatoide (AR) respectivamente, que desarrollaron sarcoidosis tras haber realizado tratamiento con ETA (entre dos y tres años) que es, en palabras de los autores, el principal culpable de este efecto adverso entre los agentes anti-TNF. El primer caso se comportó como una forma extrapulmonar con afectación de glándulas salivares y adenopatías cervicales, paraaórticas y mesentéricas, queratoconjuntivitis-uveítis, incremento de PCR y de ECA y presencia de granulomas sarcoideos en biopsia de glándulas salivares menores y de hígado. La retirada de ETA resolvió el cuadro dos meses más tarde. Cinco meses después se reinició tratamiento con ADA sin recaídas en el cuadro de sarcoidosis. En el segundo caso, se desarrolló un síndrome seco con

tumefacción parotídea bilateral con biopsia labial sugerente de sarcoidosis y elevación de ECA. El tercero se comportó como una sarcoidosis pulmonar típica, que también se resolvió con la retirada de ETA. En los tres casos se descartaron razonablemente otras causas de reacción granulomatosa.

Los autores achacan la mayor responsabilidad de ETA (con respecto a IFX y ADA) en este aspecto, a su menor efecto en el bloqueo de TNF $\alpha$  e IF $\gamma$  y, consiguientemente, a una mayor inhibición de las células T<sub>reg</sub> que lleva a una expresión aumentada de linfocitos Th1, cruciales en el desarrollo de granulomas. En uno de los casos, la sustitución de ETA por ADA no desencadenó nueva reacción granulomatosa. No obstante, en la revisión de la bibliografía que realizan, de 33 casos publicados, aunque la mayoría (20 casos) se relacionan con ETA, nueve lo hacen con IFX y cuatro con ADA.

Precisamente, el segundo trabajo que comentamos, el de Massara, se refiere a dos pacientes uno con artritis psoriásica y otro con AR, tratados durante 2 años con IFX y ADA, respectivamente, que desarrollaron sendos cuadros de sarcoidosis pulmonar típica con confirmación histológica. La retirada del fármaco, con adición de glucocorticoides, como en los casos ya comentados, dio lugar a la resolución del cuadro.

A diferencia de los dos trabajos anteriores, en los que se acepta la responsabilidad de los anti-TNF en el desarrollo de sar-

coidosis, en el de Van der Stoep, se adopta un punto de vista diferente: dos pacientes con AR desarrollan un cuadro absolutamente característico de sarcoidosis siguiendo al tratamiento con ADA (8 meses) y con ETA (4 años) respectivamente. No obstante, la resistencia de la enfermedad de base, llevó meses después a reiniciar el mismo fármaco sin que en ningún momento se produjera una recaída del cuadro de sarcoidosis. Los autores se basan en esta circunstancia (también comprobada en uno de los pacientes de Skoie) de ausencia de recaída con la reintroducción, para sugerir que el fármaco anti-TNF *no es causa directa* de la sarcoidosis, sino que favorece unas condiciones favorables para que una infección subyacente (que no ha sido posible demostrar, pese a la investigación llevada a cabo por los métodos habituales) causa la enfermedad granulomatosa considerada como sarcoidosis.

#### COMENTARIO

En pacientes en tratamiento con cualquiera de los agentes anti-TNF conocidos puede observarse el desarrollo de una reacción granulomatosa en todo superponible a una sarcoidosis. Es indispensable diferenciar dicha reacción de otros procesos granulomatosos (especialmente tuberculosis). Aunque la respuesta a la retirada del fármaco permite una evolución satisfactoria, no existe, al parecer, una contraindicación absoluta para reiniciar el tratamiento si resulta necesario para el control de la enfermedad de base.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román.

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

## UNA CAUSA EXCEPCIONAL DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDAD DE BEHÇET

Espinosa G, Blanco I, Antón JM, et al. Clin Exp Rheumatol 2010; 28 (Suppl. 60): S79-81, 2010.

No es lo habitual que en la sección de revisión crítica de bibliografía reciente, en "Cuadernos" nos dediquemos a valorar casos clínicos aislados. La excepcionalidad del caso que publican Gerard Espinosa y colaboradores, del Hospital Clinic de Barcelona, merece, valga la redundancia, hacer una excepción.

Se trata de un joven paciente (29 años), con enfermedad de Behçet (EB), que sufre dos episodios separados en el tiempo de trombosis venosa profunda de miembros inferiores sin que se lograra poner de manifiesto ninguna circunstancia trombofílica especial, aparte de su enfermedad de base. Hasta aquí nada de particular. Es conocida la elevada frecuencia de fenómenos tromboticos en la EB (calculada en alrededor del 10 % en la mayoría de las series). Sin embargo, es muy raro que los trombos venosos den lugar a un tromboembolismo pulmonar en estos pacientes, debido a que el componente inflamatorio habitual de dichos trombos (en rea-

lidad se trata de una tromboflebitis) los fija sólidamente a la pared venosa y evita su migración. En los casos publicados de trombosis pulmonar en estos pacientes, su origen no es un embolismo, es decir, el impacto de un trombo originado a distancia, sino la trombosis *in situ* sobre una lesión inflamatoria de las arterias pulmonares (habitualmente una arteritis de sus *vasa vasorum*). Lo más común es, por tanto, la coexistencia de trombosis sobre zonas aneurismáticas (síndrome de Hughes-Stovin).

En el caso de Espinosa, excepcionalmente, se desarrolló un cuadro de hipertensión pulmonar grave secundario a un verdadero tromboembolismo pulmonar recidivante (dos episodios). La respuesta a tratamiento médico, con bosentán, fue negativa. Mediante la realización de una endarterectomía pulmonar se eliminó el material trombotico y se resolvió definitivamente la situación hemodinámica.

De gran interés es el hecho de que, tanto angiográficamente como en el examen directo, los datos observados correspondían a fenómenos tromboticos sin componente arterítico-aneurismático (habituales en las complicaciones pulmonares de la EB). Además, el examen anatomo-

patológico del material extraído y de la zona quirúrgica no puso de manifiesto signos de vasculitis ni infiltrados inflamatorios.

## COMENTARIO

En la bibliografía se describe algún caso de hipertensión pulmonar en este proceso (Santana AN, et al. Pulmonary involvement in Behcet's disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy. J Bras Pneumol. 2008 Jun;34:362-6), pero se trata de una trombosis *in situ*-aneurisma de arteria pulmonar (síndrome de Hughes-Stovin), situación completamente diferente de la del caso que nos ocupa, cuyo abordaje terapéutico (y su solución) fue exclusivamente médico (anticoagulación-inmunosupresión). Incluso se han descrito casos con respuesta favorable a medicación anti-TNF en pacientes con síndrome de Hughes-Stovin y resistencia a la terapéutica anteriormente citada (Baki K, et al. Ann Rheum Dis 2006; 65:1531-1532; Lee SW, et al. Clin Rheumatol 2010; 29:91-93.). Pero el caso de Espinosa et al tiene el mérito de ser el primero publicado de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en EB y también el primero resuelto quirúrgicamente.



# INMUNOLOGÍA



Javier Muñoz Vico.

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## ENDOGENOUS RETROVIRAL PATHOGENESIS IN LUPUS

Perl A, Fernandez D, Telarico T, et al. *Curr Opin Rheum*, 2010, 22: 483-492.

Las secuencias retrovirales endógenas (ERS) forman una gran familia de elementos retrotransponibles que constituyen hasta el 40% del genoma humano. En esta revisión se explora el papel de estos elementos en la fisiopatología del SLE, particularmente algunos del tipo ERV (retrovirus endógenos).

Algunos ERV codifican autoantígenos, que, por mimetismo molecular, pueden ser dianas de reactividad cruzada de respuestas inmunes inducidas por virus: en el 87.5% de sueros de lupus se observa una reacción cruzada entre el péptido inmunodominante de HRES-1/p28 y un péptido ORF2a del virus TT, que está presente con una frecuencia significativamente más elevada en enfermos de lupus que en otros sujetos. Se ha sugerido que la coinfección de EBV y TTV, junto al mimetismo molecular con este epítipo puede mediar diseminación epitépica a autoantígenos como U1-RNP 70Kd, y contribuir a la formación de ANA en SLE.

Otros ERV afectan la expresión de genes que regulan respuestas inmunes. Al ser elementos muy móviles, pueden producir disregulación inmune por mutagénesis insercional: por ejemplo, HERV-K10 tiene un sitio de integración en gen C2 del comple-

mento, cuya expresión puede verse alterada por repeticiones variables de este elemento. Componentes de retrovirus HERV-W y HERV-K18.1 actúan de superantígenos; por otra parte, la transcripción de ciertos ERV aumenta en biopsias de piel de pacientes de lupus. El gen tat de HIV transactiva el LTR de HRES-1 y aumenta la expresión de HRES-1/Rab4; éste reduce de forma importante, en células T de enfermos de SLE, la expresión en superficie de CD4 y CD3/TCR $\zeta$ , y su reciclaje endocítico, redireccionándolos hacia la degradación lisosomal; así interfiere en la señalización de los linfocitos T, fenómeno característico en SLE. Inhibidores de la función lisosomal (cloroquina y NH<sub>4</sub>Cl) y HRES-1/Rab4<sup>S27N</sup> (dominante negativo) aumentan la expresión basal y reciclaje de CD4, mientras que la inactivación de HRES-1/Rab4 por siRNA aumenta la expresión de TCR $\zeta$  en linfocitos T. Por otra parte, HRES-1/Rab4 se une directamente a varios elementos de la sinapsis inmunológica (CD4 y CD3/TCR $\zeta$  entre otros), lo que sugiere que interfiere en el ensamblaje y señalización de ésta.

Por último, Trex1 codifica una exonucleasa que metaboliza el DNA monocatenario transcrito desde los ERS y otros virus. Mutaciones en este gen (que se asocian al síndrome de Aicardi-Goutières y lupus chilblain) provocan la acumulación citosólica de DNA y estimula la producción de IFN $\alpha$ .

## COMENTARIOS

En la patogenia del lupus eritematoso sistémico (SLE) tienen gran importancia los factores exógenos. Muchos rasgos clínicos causados por retrovirus patógenos como el HIV guardan estrecha similitud con el SLE. Los ERV representan un vínculo molecular esencial entre el genoma humano y factores ambientales, ya que pueden explicar cómo ciertos virus infecciosos pueden desencadenar el inicio o el brote de SLE.

Los ERV pueden estar implicados en la génesis del lupus a través de mimetismo molecular y funcional de las proteínas que transcriben, así como por interferencia en la dinámica intracelular de determinadas proteínas con función inmune. Por otra parte, la acumulación de ácidos nucleicos derivados de ERV estimula la producción de IFN de tipo I, elemento fundamental de defensa antiviral y un promotor potencial de autoinmunidad si se altera su regulación.

## TLR2 INDUCES TH17 MYELOPEROXIDASE AUTOIMMUNITY, WHILE TLR9 DRIVES TH1 AUTOIMMUNITY

Summers SA, Steinmetz OM, Gan P-Y, et al. *Arthr Rheum* 2010 DOI 10.1002/art.30208. E-pub previa a su impresión.

La vasculitis por ANCA (anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos) es una enfermedad multisistémica que cursa

con insuficiencia renal progresiva y hemorragia pulmonar. La mieloperoxidasa (MPO) es uno de los autoantígenos más importantes asociados a ella. Si bien esta enfermedad se define por la presencia de autoanticuerpos, la inmunidad celular es crítica para el desarrollo de autoinmunidad: el glomérulo está infiltrado por células de hipersensibilidad retardada (DHS), y se encuentran activadas las vías Th1 y Th17 de la inmunidad celular.

Se han sugerido nexos de causalidad entre infección y vasculitis por ANCA: la incidencia de ésta sufre variaciones estacionales, y antibióticos profilácticos reducen su frecuencia y gravedad. Los TLR (Toll-like receptors), detectores de patrones microbianos, son un puente entre infección e inicio de enfermedad. El objetivo de este trabajo es investigar el papel de los TLR en la respuesta autoinmune y daño glomerular en la vasculitis por ANCA experimental inducida por MPO.

En este modelo se inmunizan ratones a MPO que se administra junto a ligandos de TLR2 (Pam3CSK4) o de TLR9 (ISS CpG-ODN), para generar una respuesta humoral y celular. Se

midieron subpoblaciones CD4+, IFN $\gamma$ , IL17A, y subclases de IgG. Para evaluar daño renal (albuminuria y lesiones vasculíticas), se añadió una dosis subnefritogénica de anticuerpos anti-GBM (membrana basal glomerular) que induce respuesta local a MPO sólo si se ha establecido autoinmunidad frente a la misma. Se realizaron experimentos de bloqueo con anticuerpos anti-IL17A y anti-IFN $\gamma$ .

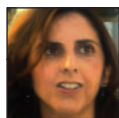
La administración de MPO junto a un ligando TLR induce una respuesta autoinmune celular (linfocitos CD4+ específicos) y humoral (ANCA), que no ocurre al administrar MPO sola. Por otra parte, tras la administración de anti-GBM se desarrolla vasculitis glomerular sólo si se hace conjuntamente con un ligando de TLR. Las subpoblaciones linfocitarias inducidas, los isotipos IgG de ANCA y la lesión vasculítica son diferentes según el TLR activado: el ligando de TLR2 induce Th17 con producción de IL17A, e infiltrado glomerular neutrofílico que se atenúa cuando se neutraliza con anti-IL17A, mientras que TLR9 promueve respuesta Th1 con incremento en la producción de IFN $\gamma$ , subclases IgG asociadas

a Th1, e infiltrado macrofágico, que se reduce con anti-IFN $\gamma$ .

### COMENTARIOS

Aunque ya se habían descrito evidencias a favor de la existencia de relación causal entre infección y vasculitis por ANCA, estos resultados, que muestran que la activación de los TLR puede iniciar la autoinmunidad contra MPO, vienen a confirmar el potencial que tiene la infección para promover e intensificar la vasculitis antiMPO, a través de la interacción con los receptores TLR. Cada uno de ellos induce distintas subpoblaciones CD4+, que recluta células inflamatorias distintas y da lugar a patrones específicos de daño tisular: la interacción de TLR9 con sus ligandos activa la inmunidad celular Th1 mediada por IFN $\gamma$ , y como consecuencia una DHS producida por macrófagos, mientras que la de TLR2 promueve las reacciones tipo Th17 (que producen IL17A), con neutrófilos como efectores. Esta heterogeneidad podría explicar diferencias en la presentación, evolución y pronóstico de las vasculitis inducidas por MPO.

# NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Servicio de Nefrología. Valencia.

## INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA COMO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA

Chen W, Tang X, Liu Q, et al. American

Journal of Kidney Diseases. Publicado On line 22-Dec 2010.

Se trata de un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, para-

lelo y controlado realizado en 9 centros en China. Se incluyeron pacientes con nefritis lúpica (NL) activa. Se excluyó a pacientes

con  $Cr > 4$  y los que recibían inmunosupresores. Se diseñó como un estudio de no inferioridad de tacrolimus (TAC) respecto a Ciclofosfamida (CFM) como tratamiento de inducción de remisión en nefritis lúpica. El grupo TAC recibió 0.05 mg/k/d de tacrolimus + prednisona. El grupo CFM recibió 6 pulsos de 750 mg/m<sup>2</sup> (variable según Cr, edad y tolerancia) + prednisona (dosis similar en ambos grupos).

Se incluyeron 81 pacientes en total sin alcanzarse el tamaño muestral adecuado.

No se observó diferencia significativa en la tasa de remisión completa (RC) entre los 2 grupos, aunque sí tendencia a mayor n° de RC con TAC. La tasa de respuesta (RC o parcial) y el tiempo hasta alcanzar la remisión no fue diferente entre los 2 grupos. Tras 1 mes de tratamiento la proteinuria fue significativamente menor en el grupo TAC, pero no así la creatinina, el filtrado glomerular y C3. A los 6 meses sólo C3 fue superior en el grupo TAC. La tasa de remisión fue similar en ambos grupos entre los pacientes con NL III o IV. No hubo ninguna remisión con CFM en los pacientes con clase V y hubo 4/11 en el grupo TAC. Los efectos adversos significativamente más frecuentes en el grupo de CFM fueron leucopenia y efectos gastrointestinales, aunque sí hubo más amenorrea (2 vs 0) y pérdida de pelo (3 vs 0) en este grupo. No hubo diferencia en mortalidad ni en tasa de infecciones. Tres pacientes en el grupo TAC y 1 en el CFM experimentaron leve dete-

rioro de función renal, reversible al reducir dosis. No hubo diferencias en la aparición de hiperglucemia, más frecuente al inicio de tratamiento y que mejoró al ajustar dosis.

#### COMENTARIO

Se trata de un ensayo con nivel de evidencia Ib, que alcanza un nivel de recomendación A (tacrolimus es, al menos, tan eficaz como ciclofosfamida en inducir remisión en NL III, IV y V) en población china. Pese a alcanzar ese nivel de evidencia en la chinos, no es completamente extrapolable a nuestra población, debido a la diferencia en la respuesta a tratamientos en la raza asiática respecto a otras, como se ha comprobado en el estudio ALMS. Es el 1º ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado en el que comparan TAC y CFM iv para inducir remisión en nefritis lúpica. Pese a no alcanzar el número de pacientes previamente determinados por cálculo del tamaño muestral, es uno de los estudios de inducción de remisión con mayor n° de pacientes.

Una de las limitaciones del estudio es que la efectividad en inducir remisión no traduce necesariamente beneficio a largo plazo. Es necesario realizar estudios más prolongados y éste dura solamente 6 meses, con lo que no es posible valorar efecto a largo plazo. Esa misma brevedad impide también evaluar la incidencia de efectos adversos graves que ocurren a más largo plazo.

Este estudio sugiere que TAC es mejor tolerado que CFM. No

obstante, existen pautas de CFM tan eficaces como la utilizada y probablemente menos tóxicas (eurolupus), que podrían disminuir estas diferencias.

TAC fue más eficaz para inducir remisión en pacientes con formas membranosas (puras o mixtas), en concordancia con otros estudios previos. Se asoció también a un descenso más rápido en la proteinuria. Queda por comprobar si esta rapidez tiene implicación en la evolución a largo plazo de la nefritis. TAC puede reducir proteinuria por efectos hemodinámicos (vasoconstricción intrarrenal y reducción de TFG) o por efecto directo sobre el podocito).

En la misma línea se ha publicado recientemente el estudio Cyclofa-Luna, en el que se compara la eficacia de ciclosporina vs CFM para inducir remisión en NL, con resultados similares.

Estos trabajos indican que los inhibidores de la calcineurina son otra arma más en el tratamiento de NL, tan eficaces con el tratamiento estándar. Uno de los efectos más temidos de estos fármacos, la nefrotoxicidad, es frecuentemente reversible al ajustar dosis, y la toxicidad crónica parece menos probable dada la corta duración del tratamiento. No obstante uno de los problemas frecuentes relacionados con el tratamiento con ICN en otras glomerulopatías es la recaída tras retirar el fármaco, por lo que son necesarios estudios más prolongados que evalúen el mantenimiento de remisión en pacientes tratados con estos fármacos.

# PEDIATRÍA



Estibaliz Iglesias-Jiménez, Marisol Camacho-Lovillo, María José Lirola-Cruz.

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## INTENTANDO BUSCAR CRITERIOS PEDIÁTRICOS PARA LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Kone-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, et al. *Rheumatology* (2011) 50(1): 184-188.

Este estudio intenta definir los criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet (EB) en niños, ya que en el 4-26% de los casos la enfermedad empieza en menores de 16 años y no existen unos criterios específicos para ellos. El trabajo se realiza en 4 pasos:

-1º) Un comité de expertos define los criterios de inclusión: primer signo de EB antes de los 16 años; paciente de reciente diagnóstico o seguidos durante menos de 3 años; posibilidad de seguimiento durante 4 años; consentimiento informado. Se considera aftosis oral recurrente (AOR) criterio mandatorio y se requiere estar asociado con al menos uno de los siguientes: úlceras genitales (UG), eritema nudoso, foliculitis, lesiones pustulosas/acneiformes, test de patergia positivo, uveítis, vasculitis retiniana, trombosis venosa/arterial o historia familiar documentada de EB.

-2º) Se recogen los datos de pacientes con sospecha de EB de forma prospectiva y retrospectiva.

-3º) Se revisan los casos recogidos

dos y se clasifican, según consenso, en EB definitiva, probable o no EB.

-4º) Análisis a 4 años para comparar pacientes que cumplen criterios internacionales con los que no llegan a cumplirlos.

Se recogieron 110 pacientes de los que se analizaron 106. La edad media al inicio de la enfermedad fue 8.1 años, con un retraso medio en el diagnóstico de 3.7 años. El 56% de los pacientes se presentaron con un único síntoma (AOR en el 83% de los casos), el 24% con dos síntomas (principalmente UG pero también frecuentes las lesiones cutáneas y uveítis) y el 17% con tres o más. El test de la patergia fue positivo en el 45% de los casos y el HLAB51 en el 44%.

De los 106 pacientes, el comité de expertos analizó 48, de los cuales 18 fueron clasificados como probables y 30 como definitivos. Tener 3 o más síntomas se asoció de forma significativa con EB definitiva. De los clasificados como definitivos el 87% cumplieron los criterios internacionales, mientras que de los probables un 94% no los cumplieron.

### COMENTARIO

Este estudio es el primer intento de definir la EB en la edad pediá-

trica, poco frecuente pero con un curso más grave que cuando se inicia en la edad adulta. El diagnóstico es complicado, ya que en los primeros años de la enfermedad suelen aparecer pocos síntomas y los criterios internacionales no están validados en niños. Las lesiones cutáneas y las uveítis son menos frecuentes que en los adultos. Las úlceras genitales y las manifestaciones cutáneas fueron signos significativamente asociados a EB definitiva.

Es importante adaptar los criterios clasificatorios de las enfermedades autoinmunes a la edad pediátrica, ya que el inicio precoz de la enfermedad suele conllevar un curso más grave y precisar un tratamiento más agresivo.

## DERMATOMIOSITIS JUVENIL: UNA MIOPATÍA CON COMPLICACIONES EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Neil Martin, Petra Krol, Sally Smith, et al. *Rheumatology* (2011) 50(1): 137-145.

En este artículo se presentan las características del registro nacional de Dermatomiositis Juvenil (DMJ) y otras miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) primarias pediátricas del Reino Unido (RU). Se recogen los datos de pacientes atendidos en Unidades de Reumatolo-

gía Pediátrica en el RU desde el año 2000 al 2010. Se incluyen 285 niños de los que se analizan 275. El criterio de inclusión es el diagnóstico de miositis definitiva, probable o posible de inicio antes de los 16 años de edad. Se recogen datos clínicos, muestras de sangre y datos de biopsia muscular y se mide la actividad de la enfermedad con la *childhood myositis assesment scale* (CMAS) y el *manual muscle testing* (MMT), ambas validadas para DMJ. De los 275 niños analizados, 251 estaban diagnosticados de DMJ y 7 de polimiositis juvenil (PMJ). Los 17 restantes se distribuyen en otras MII pediátricas. De los 258 niños diagnosticados

de DMJ y PMJ, el 70.5% fueron niñas. La edad media al inicio de los síntomas fue 6.3 años, iniciándose en un 37% antes de los 4 años. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 4 meses.

#### COMENTARIO

Las miopatías inflamatorias pediátricas tienen unas manifestaciones clínicas, incidencia y frecuencia de complicaciones distintas a los adultos. La DMJ es mucho más frecuente que la PMJ (en este registro sólo un 2.5% de los niños fueron diagnosticados de PMJ, frente a un 91% que fue diagnosticado de DMJ). Las com-

plicaciones de la DMJ (ulceración por vasculopatía y calcinosis) son mucho más frecuentes que en los adultos, por lo que es importante un tratamiento agresivo precoz que permita controlar la enfermedad. Es importante el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos pediátricos adaptados a la actualidad, como por ejemplo la inclusión de la resonancia magnética para detectar edema muscular, y la utilización de herramientas para control de actividad validadas en pediatría, como el CMAS para valorar función muscular, que debería ser aplicado a todos los niños durante el seguimiento de la enfermedad.

## FE DE ERRATAS

En el nº 5 de Cuadernos (Año 3, nº 1), página 25, primera columna, después del título y los autores se indica: "***El estudio BLISS-52 es un ensayo clínico...***", pero en realidad el artículo al que se refiere el comentario no es sobre el BLISS-52, que es un ensayo en fase III que se ha realizado posteriormente y cuyos resultados se han comunicado en el congreso ACR 2009: (Navarra S, Guzman G, Gallacher A, et al. Belimumab, a BlyS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares, and prednisone use in patients with SLE: efficacy and safety results from the phase 3 BLISS-52 study [late breaking abstract no. B1]. American College of Rheumatology National Meeting 2009; 2009 Oct 17-21; Philadelphia (PA)), sino un ensayo anterior, en fase II, que también evaluó la eficacia y seguridad del Belimumab. Los resultados de un tercer ensayo en fase III, BLISS-76 se han comunicado como noticia de prensa por la compañía que desarrolla el producto.

# RESÚMENES

## de comunicaciones y pósteres del V Congreso de la AADEA

### PANICULITIS LÚPICA EN CUERO CABELLUDO Y SU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Rodríguez Sánchez A, Ruiz-Villaverde R, Muñoz Alarcon MC, Ramirez-Barberena MC, Martín Salvago MD, Colodro Ruiz A.

Complejo Hospitalario de Jaen.

**OBJETIVO:** La paniculitis lúpica es un subgrupo específico del lupus eritematoso. Desde el punto de vista epidemiológico es una entidad de baja incidencia (2-3% de los pacientes diagnosticados de LES), con un discreto predominio del sexo femenino (4:1) y afectación de adultos entre los 20 y 40 años. Comunicamos un caso de reciente diagnóstico en nuestra Unidad con afectación de cuero cabelludo y discutimos su diagnóstico diferencial clínico e histológico.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Varón de 43 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que en el curso de los últimos 2 años había desarrollado una placa alopecica centro parietal, eritematosa y con costras serosas que se desprendían con facilidad, discretamente pruriginosa y que no respondía a la corticoterapia tópica pautada por su médico de familia. El paciente negaba la ingesta de medicación habitual, procesos infecciosos recurrentes, episodios de aftas orales ni fotosensibilidad. El estudio histológico del borde de la lesión mostró atrofia epidérmica, engrosamiento de la membrana basal, depósitos de mucina entre las bandas de colágeno e infiltrado inflamatorio perivascular superficial. En tejido celular subcutáneo se observaba una paniculitis de predominio lobulillar con necrosis hialina e infiltrado inflamatorio mixto pre-

dominante linfocitario, eosinófilos y células plasmáticas, con focos de calcificación y agregados linfocitos. La inmunofluorescencia directa (IF D) fue negativa.

**RESULTADOS:** Tras establecer el diagnóstico de paniculitis lúpica, comentamos el diagnóstico diferencial con otros procesos como: Eritema nodoso, morfea profunda, linfoma subcutáneo, sarcoidosis y granuloma anular.

**CONCLUSIONES:** La paniculitis lúpica, también denominada lupus eritematoso profundo es una variante rara dentro del espectro de las manifestaciones dermatológicas del lupus eritematoso. La mayoría de los pacientes padecen nódulos y placas, rara vez ulcerados, en superficie de extensión de miembros, glúteos y más raramente en cara y cuero cabelludo. Una correcta correlación clínico-patológica es clave para llegar al diagnóstico e instaurar el tratamiento más adecuado.

### SINDROME RENO-PULMONAR

Manjón Rodríguez, M<sup>o</sup> Dolores, Muñoz Fernández, Laura; Pérez Galán, M<sup>o</sup> José.

Complejo Hospitalario de Jaén.

**OBJETIVO:** Describir un caso clínico basado en la coexistencia de insuficiencia renal aguda y hemorragia pulmonar.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Mujer 75 años hipertensa y diagnosticada de polimialgia reumática. Ingresó en nuestro hospital tras presentar cuadro de diarrea y vómitos asociado a lesiones purpúricas en abdomen y MMSS; en analítica se evidencia Cr 6.8 mg/dl, acidosis metabólica, anemia, hematuria y proteinuria. A los días comienza con

cuadro de insuficiencia respiratoria aguda acompañada de hemoptisis con ingreso en UCI. En Rx tórax se evidencia infiltrado alveolo intersticial difuso compatible con hemorragia pulmonar confirmado con fibrobroncoscopia y técnica de Perls; por lo que se trata con bolos de prednisona y plasmaféresis. En analíticas posteriores se evidencia p-ANCA + anti MPO y complemento bajo además de biopsia de dermis compatible con necrosis fibrinoide por lo que se añade al tratamiento ciclofosfamida. En la actualidad la paciente está asintomática con ANCA negativos y Rx torax dentro de la normalidad.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** El sd. renopulmonar es una entidad grave de mal pronóstico y serias consecuencias diagnósticas y terapéuticas. La hemorragia pulmonar conlleva una mortalidad de un 10% aproximadamente. El 60-70% de los Sd. renopulmonares están asociados a ANCAs, se ha observado la importancia de estos anticuerpos para medir actividad y pronóstico en estas enfermedades.

La vasculitis sistémica asociada a ANCA es una entidad rara con incidencias de 20 casos/millonpersonas/año entre las que se encuentran la granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y en Síndrome Churg-Strauss.

En la PAM podemos encontrar pANCA (MPO) en hasta un 75% de los pacientes. En esta vasculitis se observa insuficiencia renal (GNRP) y hemorragia pulmonar en hasta 100% y 50% de los casos.

Además tenemos la biopsia compatible con necrosis fibrinoide.

Por lo tanto con los datos clínicos y analíticos que presentamos (a pesar de no contar con la

biopsia renal compatible con glomerulonefritis rápidamente progresiva) podemos decir que estamos ante un caso de poliangeítis microscópica.

### PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA POR HIDROXICLOROQUINA EN PACIENTE CON LES

Muñoz Alarcón MC, Ramirez Barberena MC, Rodríguez Sánchez A, Perez Galán MJ, Ruiz-Villaverde R. Complejo Hospitalario de Jaen.

**OBJETIVO:** La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), es un tipo poco frecuente de exantema pustuloso, de patogenia desconocida, en el que tanto agentes infecciosos como fármacos se han identificado como factores desencadenantes. Presentamos un caso en una mujer afectada de LES en tratamiento con Hidroxicloroquina.

**DESCRIPCIÓN:** Mujer de 52 años con antecedentes personales de queratitis herpética, LES, Síndrome de Sjögren, en tratamiento con prednisona, suplementos de calcio y vitamina D, AINES a demanda e hidroxicloroquina de reciente introducción. Al 6º día de iniciar tratamiento con ésta última, la paciente desarrolla un eritema macular confluyente de progresión cráneo-caudal que afectaba cara, tronco, abdomen y se extendían por los miembros hasta las palmas y plantas de los pies, con áreas extensas descamativas, acompañado de fiebre de 37,8°C y sensación de enfermedad. No se palpaban linfadenopatías ni hepatosplenomegalia.

En la analítica practicada destacaba la presencia de leucocitosis con desviación izquierda. El resto de hemograma, y bioquímica fueron normales. Otros datos de laboratorio a destacar fueron: VSG 10 mm/hora, PCR 7.3 mg/l; ANA positivo con patrón moteado 1 / 1280, SS-A positivos, anticardiolipina Ig G positivo débil, radiografía de tórax y ecografía abdominal normal. Se realizó biopsia cutánea que mostró una epidermis ligeramente ondulada con paraqueratosis focal, ligera acantosis, exocitosis de linfocitos y algunos eosinófilos y vesículas espongióticas pequeñas. En la dermis se observaba edema a nivel papilar y extravasación de hematíes en dermis superficial que se extendía a epidermis, siendo compatible con PEGA.

**DISCUSIÓN:** La PEGA es una rara erupción pustulosa normalmente ocasionada por reacción a diferentes fármacos, aunque alrededor de un 5 % de los casos el origen es infeccioso (viral o parasitario) o bien idiopático. Las sulfamidas, betalactámicos, quinolonas y diltiacem pueden causarlo, si bien es más raro su desarrollo tras la ingesta de hidroxicloro-

quina. Se resuelve aproximadamente tras la suspensión de la medicación sin secuelas. El principal diagnóstico diferencial es con el psoriasis pustuloso tal y como desarrollaremos.

### ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PATOLOGÍA OCULAR INFLAMATORIA EN UNA COHORTE DE 806 PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

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

**OBJETIVOS:** 1.- Cuantificar y describir la patología inflamatoria ocular (PIO) en una cohorte de pacientes con LES (utilizando la clasificación internacional).

2.- Analizar su relación con índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI), patología neurológica y anticuerpos anti fosfolípidos (AAF).

3.- Analizar el pronóstico ocular (agudeza visual; AV).

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio descriptivo y retrospectivo de la PIO de una cohorte de 807 pacientes con LES (criterios de ACR). Identificación de casos mediante análisis de base de datos. Revisión de la historia clínica. Clasificación de PIO según criterios internacionales. Análisis de asociaciones mediante test de  $\chi^2$ .

**RESULTADOS:** En 31 pacientes (29 mujeres; 93,5%) se comprobó PIO (3,8% del total de pacientes con LES). Veintinueve pacientes tuvieron uveítis (UV): 5 (0,62%) uveítis anterior (UA), 23 (2,8%) uveítis posterior (UP), 1 (0,12%) panuveítis (PU); otra paciente tenía miositis orbitaria (0,12%), y otra síndrome de Brown (0,12%). Cuatro pacientes, además, desarrollaron episcleritis (0,49%). Las UA fueron todas bilaterales, de presentación aguda, duración limitada y, en 4 (80%), recidivante; ningún caso tuvo disminución de AV. La UP se expresó como: neuritis óptica en 9, oclusión de vena central de retina o sus ramas en 4, y retinopatía en 9; la forma de presentación fue insidiosa en 8 (34,8%) y aguda 15 (65,2%); bilateral en 15 (65,2%); duración limitada 9 (39,1%), crónica 14 (60,9%); evolución: aguda 9 (39,1%), persistente 11 (47,8%), recidivante 3 (13,1%). En las UP hubo disminución de AV en 12 pacientes (52,2%) que fue grave en 4; los AAF fueron positivos en 73,9% de las UP, significativamente superior que en el total de la serie (39,4%;  $p < 0.001$ ) y había afectación

neurológica en 17 (77,2%) en mayor proporción que en el total de la cohorte (27,9%;  $p < 0,0005$ ). El SLEDAI en el momento del inicio de la UV fue: inactividad 12 (38,7%), leve 2 (6,5%), moderado 2 (6,5%), grave 15 (48,4%). En dos pacientes la UP fue manifestación inicial de LES.

**CONCLUSIONES:** La PIO en el LES:

- 1.- Es poco frecuente (3,8%) pero de mal pronóstico ocular en algunos casos.
- 2.- Se asocia significativamente con AAF y afectación neurológica.
- 3.- En la mitad de los casos hay otros signos de actividad de la enfermedad.
- 4.- Es excepcional que ocurra al inicio de la enfermedad.

### DEBUT CUTÁNEO ATÍPICO DEL SÍNDROME DE CREST

Ruano del Salado, Marta; Pulgar Martín Fernando; Vélez Velázquez Mª Dolores\*; Medina Expósito Ileana\*; García Rodríguez Mercedes. Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares. Madrid.

**RESUMEN:** Paciente de 33 años sin antecedentes personales de interés, acude a consulta en Octubre/09 refiriendo la aparición de lesiones cutáneas eritematosas de aparición en el 6º mes de gestación (febrero/08), localizadas en genitales externos, que progresivamente se fueron extendiendo a flexuras antecubitales, huecos poplíteos, pliegue intergúteo, ingles y pubis.

En la exploración física se observan múltiples telangiectasias muy exuberantes en dichas zonas. La paciente refería intenso prurito y escozor y la extensión de las lesiones más evidente desde mayo/08.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:** Se realizan 2 biopsias con resultado de "compatible con Telangiectasia macular Eruptiva perstans". En la analítica destacaba ANAS: 1/1280.

Debido a éstos hallazgos sugestivos de mastocitosis cutánea y la progresión rápida de las telangiectasias se pauta tratamiento con cromoglicato disódico y se realizan interconsultas a los Servicios de ORL (para descartar sde. Rendú osler) y de Reumatología (esclerodermia).

La triptasa sérica y los marcadores tumorales fueron normales así como el Tac toraco-abdomino-pélvico.

En la capilaroscopia se observan vasos tortuosos y dilatados sugestivos de Sde.Crest y frialdad en manos y pies compatible con enf.Raynaud. Ac. Antieñas: Ac. anticentrómero positivos.

Se realizan 2 nuevas biopsias para confirmar la

sospecha diagnóstica de Sde. Crest las cuales fueron compatibles.

**EVOLUCIÓN:** Desde mayo/10 se pauta tratamiento con bufomedil e hidroxiquina; con respecto a las telangiectasias se han estabilizado pero han aparecido lesiones de leucoderma en cara anterior de MMII.

No hay evidencia de afectación orgánica en el momento actual.

### AMILOIDOSIS SISTÉMICA SECUNDARIA A HIDROSADENITIS CRÓNICA SUPURATIVA

Josefa Jiménez Arjona, Juan Carlos Anglada Pintado, Sara Hueso Monge, Pedro Gallego Puerto. Servicio de Medicina Interna. Hospital SAS de Jerez.

La amiloidosis constituye una entidad caracterizada por el depósito extracelular en los tejidos de unas proteínas de estructura fibrilar insoluble denominadas amiloide, en una cantidad suficiente como para poder deteriorar la función normal del tejido afecto. En la amiloidosis secundaria (AA) existe relación con un proceso inflamatorio crónico consecuencia de enfermedades de larga evolución, como enfermedades reumatológicas e infecciones crónicas, como en el caso de la hidrosadenitis crónica supurativa.

**OBJETIVO:** Dar a conocer un caso de amiloidosis sistémica secundaria a una hidrosadenitis crónica, con un debut clínico devastador.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Paciente de 42 años de edad, fumador, politoxicómano hasta hace 5 años. Sd. Depresivo mayor. Hidrosadenitis crónica supurativa de más de 10 años. Ingresado en UCI tras intento de autólisis (incisión en muñecas) en situación de shock con abscesos en glúteos, creatinina 5.49 mg/dl, urea: 193 mg/dl; anemia de 2.7 de Hb. Ecografía abdominal: coágulos vesicales múltiples e hidronefrosis bilateral. Preciso extracción de coágulos por cirugía vesical abierta y drenaje de abscesos. Por persistir ectasia renal bilateral, anuria y deterioro de función renal se realizó nefrostomía percutánea izquierda (infructuosa la derecha) y hemodiálisis. Tras cuadro diarreico autolimitado y estabilización clínica se procede a su alta por S. de Urología. Reingresa por diarreas, ashenia y edematización en MMII. En analítica: anemia (NN) con Hb de 8.7 gr/dl, urea: 82 mg/dl; creatinina: 2.06 mg/dl, Na 133 mEq/l; K: 6.3 mEq/l. ACTH: 55 pgr/ml; cortisoluria de 6.58 mgr/24 horas. Proteinuria 1.5 gr/24 horas. Depósitos amiloides tipo AA en biopsia de recto y cutánea.

**RESULTADO:** Amiloidosis sistémica secundaria a hidrosadenitis crónica supurativa.

**DISCUSIÓN:** La hidrosadenitis es un proceso inflamatorio crónico, recurrente, cicatricial que afecta a los folículos terminales, afectando a áreas con abundantes glándulas apocrinas. Los resultados terapéuticos son a menudo decepcionantes, el manejo debe estar enfocado al control estricto de la enfermedad para prevenir los depósitos de amiloide. Recientemente varias publicaciones describen una eficacia sorprendente de los anti-TNF en pacientes afectados de ambas patologías concurrentes.

Montes-Romero JA; Callejas-Rubio J L; Sánchez-Cano D; González-Martínez F J; Navas-Parejo A; Ortego-Centeno N. Amyloidosis secondary to hidradenitis suppurativa. Exceptional response to infliximab. European journal of internal medicine 2008;19(6):e32-3.

### SARCOIDOSIS UTERINA: UNA LOCALIZACIÓN EXCEPCIONAL

Páez Rubio, M<sup>a</sup> Inmaculada; Muñoz Beamud, Francisco; Cachay Osorio, Hortencia; González Nieto, Jose Antonio; Quatrino, Silvia; Ortiz López, Ester. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

#### ANTECEDENTES E HISTORIA CLÍNICA

**ACTUAL:** Mujer de 55 años con esterilidad primaria secundaria a factor tubárico. Sometida a Fecundación in Vitro en cuatro ocasiones, sin resultado. Postmenopáusica.

Seguimiento en Ginecología por Terapia Hormonal Sustitutiva y quiste ovárico. En estudio Ecográfico se descubre Cavidad Uterina llena de líquido (hidrómetra) y endometrio engrosado. Se realiza histeroscopia diagnóstica, tomándose muestra para estudio anatomopatológico.

Los resultados mostraron Granulomas no Necrotizantes. Con estos datos, es remitida a Consultas de Medicina Interna.

**EXPLORACION FÍSICA:** Afebril y sin adenopatías periféricas palpables. Exploración por aparatos: normal. No se objetivaron lesiones mucocutáneas ni signos de artritis.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:** Hematimetría, coagulación y bioquímica elemental así como VSG, PCR, estudio de inmunidad, proteinograma y marcadores tumorales: normales. A destacar: ECA elevada: 76U/L y Mantoux fuertemente positivo (35mm). Rx Tórax: sin hallazgos relevantes. TAC de Tórax de alta resolución: adenopatías mediastínicas menores de 1 cm. La Gammagrafía con Galio-67 informó de focos de captación perihiliar. Espirometría: normal. Tinciones para hongos y Ziehl-Neelsen de biopsia endometrial negativas.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:** La presencia de

granulomas en una biopsia debe hacernos pensar en cuatro orígenes distintos: infeccioso, cuerpo extraño, sistémico o farmacológico. En nuestro caso los diagnósticos que planteaban más dudas fueron: Tuberculosis y Sarcoidosis. A favor de TBC: Mantoux+ e historia de esterilidad tubárica. En contra: ausencia de fiebre y pérdida de peso, marcadores inflamatorios negativos, RX Tórax y TAC normales y Ziehl-Neelsen negativa. La mayoría de los estudios complementarios apoyaban el diagnóstico de Sarcoidosis: ECA elevada, Galio compatible, presencia de granulomas no necrotizantes en la biopsia, y ausencia de otra etiología clara que apoyara el Diagnóstico.

**DIAGNÓSTICO FINAL:** sarcoidosis sistémica no activa con datos de actividad uterina.

**TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:** Se decide Histerectomía total con doble anexectomía, para evitar efectos indeseables corticoideos en paciente postmenopáusica.

Queremos destacar la importancia del caso por constituir la Sarcoidosis uterina una excepcionalidad dentro de las manifestaciones de la sarcoidosis sistémica.

### GENOME-WIDE PATHWAY ANALYSIS IDENTIFIES OXIDATIVE STRESS RELATED GENE MSRA AS RHEUMATOID ARTHRITIS SUSCEPTIBILITY LOCUS

J. Ezequiel Martín; Behrooz Z. Alizadeh; Miguel A. González-Gay; Alejandro Balsa; Dora Pascual-Salcedo; Benjamín Fernández-Gutiérrez; Enrique Raya; Lude Franke; Ruben Van't Slot; Marieke J.H. Coenen; Piet van Riel; T.R.D.J. Radstake; B.P.C. Koeleman; Javier Martín.

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Granada, Spain. University Medical Centre Groningen, Dept. of Epidemiology, Groningen, Netherlands. University Medical Centre Utrecht, Dept. Medical Genetics, Utrecht, Netherlands. Hospital Xeral-Calde, Dept. of Rheumatology, Lugo, Spain. Hospital La Paz, Madrid, Dept. of Rheumatology, Spain, Granada, Spain. Hospital Clínico San Carlos, Dept. of Rheumatology, Madrid, Spain. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Dept. of Rheumatology, Granada, Spain. University Medical Center Groningen, Dept. Human Genetic, Groningen, Netherlands. Radboud University Nijmegen Medical Center, Department of Human Genetics, Netherlands. Radboud University Nijmegen Medical Center, Department of Rheumatology, Nijmegen, Netherlands.

**OBJECTIVE:** Genome-wide association studies (GWASs) carried out in rheumatoid arthritis (RA)



have led to the discovery of several genetic associations with this disease. Still, the current associated genetic variations can explain only part of the genetic risk involved in RA, and it is well recognized that these GWASs are likely underpowered to detect all common disease variants. Therefore, we explored the genomic regions showing low-significance associations in previous GWASs of RA.

**METHODS:** To reduce the false-positive signal fraction, we exploited pathway analysis to prioritize regions containing genes most likely to be implicated in RA. We hypothesized that true disease genes would be in a similar pathway. Therefore, genes from similar pathways but located in different regions were prioritized for replication using Prioritizer software. 384 genetic variants selected from previous RA GWASs were tested in a Spanish case/control discovery cohort comprising 376 RA patients and 478 healthy controls for replication. Statistically significant associations were further validated in replication cohorts from Spain and Netherlands, up to a total of 1,818 RA patients and 2,498 controls.

**RESULTS:** We detected a novel genetic association between RA and the MSRA gene (rs10903323,  $P = 2.91 \times 10^{-5}$ , OR = 1.51) in the Spanish combined population. This association was further tested in our independent Dutch replication cohort. Combined analysis showed an overall association of MSRA with RA ( $P = 2.19 \times 10^{-4}$ , OR = 1.28).

**CONCLUSION:** Novel association in the MSRA gene related to oxidative stress is described herein and support a major role for this process in RA.

### CRIOGLOBULINEMIA MIXTA CON POLINEUROPATÍA PERIFÉRICA ASOCIADA A INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC

Hueso Monge, Sara<sup>1</sup>; Jiménez Arjona Josefa<sup>1</sup>; Menor Almagro, Raúl<sup>2</sup>; Pérez Cortés, Salvador<sup>1</sup>; González Doce, Víctor<sup>1</sup>.

1 Servicio de Medicina Interna. 2 Sección de Reumatología. Hospital SAS de Jerez.

**INTRODUCCIÓN:** La crioglobulinemia es un trastorno de las inmunoglobulinas que se caracteriza por su precipitación a bajas temperaturas, reversible. Estas inmunoglobulinas pueden ser monoclonales, policlonales o mixtas, siendo estas últimas las relacionadas con la infección crónica por VHC.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Presentamos el caso de un paciente de 52 años de edad, que en Abril de 2008 comenzó con parestias en piernas y cialtagia izquierda. En RMN lumbar, se evidenciaron Hernias discales L4-L5 y L5-S1. En Octubre de

2010 ingresó por aumento del dolor en ambos miembros inferiores, edemas, úlceras en tobillos y pies, y pérdida de fuerza en mano izquierda. Se objetivó equimosis simétricas en ambas plantas y lesiones purpúricas circinadas en cara lateral de muslo izquierdo, sin alteraciones en la exploración neurológica. En los análisis destacaban discreta movilización de transaminasas, factor reumatoide elevado, disminución del complemento, gammopatía monoclonal IgM a títulos bajos, y ELISA para VHC positivo. Los marcadores tumorales, LCR, estudio de autoinmunidad, y RMN craneal resultaron normales. El ENG mostró severa afectación polineuropática de tipo mixto y predominio axonal, con ausencia de respuesta sensitiva y respuestas motoras enlentecidas. Las crioglobulinas séricas resultaron positivas, siendo diagnosticado de Crioglobulinemia mixta (tipo II) con polineuropatía periférica, asociada a infección crónica por VHC. Se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona, y Rituximab, con buena evolución clínica inicial.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** La crioglobulinemia mixta asociada al virus de la hepatitis C es una entidad reconocida. Dicha infección se describe hasta en un 95% de los casos. De entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran las lesiones cutáneas y polineuropatía periférica, siendo esta predominantemente axonal y sensitiva, y causando dolor y parestias, como en nuestro paciente. El control de la infección por VHC puede conseguir la desaparición de las crioglobulinas con regresión de la vasculitis asociada, pero la polineuropatía puede agravarse con la utilización del interferón. La gravedad de los síntomas o los efectos secundarios de los tratamientos antivirales hacen necesario el uso de otros tratamientos, como Rituximab, cuya eficacia se ha descrito en múltiples estudios.

### IDENTIFICATION OF NOVEL GENETIC MARKERS ASSOCIATED WITH CLINICAL PHENOTYPES AND AUTO-ANTIBODY SUBSETS OF SYSTEMIC SCLEROSIS THROUGH A GENOME WIDE ASSOCIATION STRATEGY

Jose-Ezequiel Martín; Olga Gorlova; Blanca Rueda; Bobby P.C. Koeleman; María Teruel; Lina-Marcela Díaz-Gallo; Carmen P. Simeón; Vicente Fonollosa; Norberto Ortega-Centeno; Miguel A. González-Gay; Francisco J. García-Hernández; María F. González-Escribano; Paloma García de la Peña; Patricia Carreira; Spanish Scleroderma Group; European Scleroderma Group; US Scleroderma Group; Frank C. Arnett; Timothy R.D.J. Radstake; Maureen D. Mayes; Javier Martín.

Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, Spain. M.D. Anderson Cancer Center, USA. University Medical Center Utrecht, The Netherlands. Radboud University Nijmegen Medical Center, The Netherlands. Hospital Valle de Hebron, Spain. Hospital Clínico Universitario, Spain. Hospital Marqués de Valdecilla, Spain. Hospital Virgen del Rocío, Spain. Hospital Virgen del Rocío, Spain. Hospital Ramón y Cajal, Spain. Hospital de Octubre, Spain. The University of Texas Health Science Center-Houston, USA.

**ABSTRACT:** The aim of this study was to determine the genetic components contributing to different systemic sclerosis (SSc) clinical sub-phenotypes of limited (lcSSc) and diffuse (dcSSc) cutaneous involvement, and with the SSc-specific auto-antibodies, anti-centromere (ACA) and anti-topoisomerase I (ATA) through a genome-wide association study (GWAS). Four GWAS cohorts, comprising 2,296 SSc patients and 5,171 healthy controls, were meta-analyzed looking for associations in the selected subgroups. Eighteen polymorphisms were further tested in nine independent cohorts comprising an additional 3,175 SSc patients and 4,971 controls. Conditional analysis for associated SNPs in the HLA region was performed to explore their independent association in antibody subgroups. Overall analysis showed non-HLA polymorphisms rs11642873 in *IRF8* gene ( $P = 2.32 \times 10^{-12}$ , OR = 0.75) and rs12540874 in *GRB10* gene ( $P = 1.27 \times 10^{-6}$ , OR = 1.15) to be associated with lcSSc and rs11047102 in *SOX5* gene ( $P = 1.39 \times 10^{-7}$ , OR = 1.36) with ACA positive patients. In the HLA region, we observed highly associated allelic combinations in the *HLA-DQB1* locus with ACA ( $P = 1.79 \times 10^{-61}$ , OR = 2.48), in the *HLA-DPA1/B1* loci with ATA ( $P = 4.57 \times 10^{-76}$ , OR = 8.84) and in *NOTCH4* with ACA ( $P = 8.84 \times 10^{-21}$ , OR = 0.55) and ATA ( $P = 1.14 \times 10^{-8}$ , OR = 0.54). We have identified three new non-HLA genes (*IRF8*, *GRB10*, and *SOX5*) associated with SSc clinical and auto-antibody subgroups. Within the HLA region, *HLA-DQB1*, *HLA-DPA1/B1* and *NOTCH4* associations with SSc are likely confined to specific auto-antibodies. These data emphasize the differential genetic components of subphenotypes of SSc.

### IMPLICACIÓN DE UNA VARIANTE FUNCIONAL DEL GEN ITGAM EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

F. David Carmona<sup>1</sup>, Carmen P. Simeón<sup>2</sup>, Patricia Carreira<sup>3</sup>, Raquel Ríos-Fernández<sup>4</sup>, Gerard Espinosa<sup>5</sup>, Nuria Navarrete<sup>6</sup>, Esther Vicente-Rabánada<sup>7</sup>, Luis Rodríguez-Rodríguez<sup>8</sup>, Carlos Tolosa<sup>9</sup>, Francisco J.

García-Hernández<sup>10</sup>, Iván Castellví<sup>11</sup>, María Victoria Egurbide<sup>12</sup>, Vicente Fonollosa<sup>2</sup>, Miguel A. González-Gay<sup>13</sup>, Mónica Rodríguez-Carballeira<sup>14</sup>, Federico Díaz-González<sup>15</sup>, Luis Sáez-Comet<sup>16</sup>, European SSc Group, Javier Martín<sup>1</sup>.

1. Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Granada, Spain. 2. Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain. 3. Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. 4. Hospital Clínico Universitario, Granada, Spain. 5. Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, Spain. 6. Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. 7. Hospital de la Princesa, Madrid, Spain. 8. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. 9. Hospital Parc Tauli, Sabadell, Spain. 10. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. 11. Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain. 12. Hospital de Cruces, Barakaldo, Spain. 13. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. 14. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona, Spain. 15. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain. 16. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain.

**OBJETIVO:** La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad autoinmune crónica de compleja etiología, caracterizada por fibrosis de la piel y órganos internos, daño vascular y producción de anticuerpos frente a antígenos nucleares. Se sabe que los factores de riesgo genéticos son críticos en su predisposición y desarrollo. La esclerodermia presenta un trasfondo genético muy similar a otras enfermedades de carácter inmunológico, principalmente con el lupus eritematoso sistémico. Recientemente se ha descrito una señal de asociación muy intensa entre una variante genética no sinónima del gen *ITGAM* (rs1143679) y el lupus eritematoso sistémico. Este alelo produce un cambio funcional en la proteína, que es una integrina involucrada en la adhesión y migración leucocitaria y en la fagocitosis de partículas recubiertas por el complemento. Teniendo en cuenta lo anterior, decidimos analizar por primera vez la posible influencia de la variante *ITGAM* rs1143679 en la predisposición y fenotipo clínico de la esclerosis sistémica.

**METODOLOGÍA:** Una cohorte inicial de origen Caucásico español y seis cortes adicionales Caucásicas europeas fueron incluidas en el estudio, conformando un total de 3735 pacientes de esclerodermia y 3930 controles sanos. Las muestras de ADN fueron obtenidas mediante extracción de linfocitos de sangre periférica, y el genotipado se llevó a cabo usando la tecnología de discriminación alélica de TaqMan<sup>®</sup>. El análisis estadístico se realizó con el programa Plink.

**RESULTADOS:** En la cohorte española se observó una asociación significativa entre el alelo de riesgo *ITGAM* rs1143679 y la esclerosis sistémica global (p=0.036, OR=1.17), así como una tendencia de asociación con el subtipo limitado de la enfermedad (p=0.051, OR=1.19) y la presencia de anticuerpos anti-centrómero (0.086, OR=1.19). El posterior meta-análisis, en el que se incluyeron las siete poblaciones, también mostró significación estadística entre las frecuencias de pacientes y controles en la esclerodermia global (p=0.019, OR=1.12) y la esclerodermia limitada (p=0.041, OR=1.12).

**CONCLUSIONES:** nuestros resultados sugieren que la variante funcional *ITGAM* rs1143679 está involucrada en la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la esclerodermia.

### CONFIRMACIÓN DE LA IMPLICACIÓN DE CD226 EN LA SUSCEPTIBILIDAD A ESCLEROSIS SISTÉMICA

Bossini-Castillo, Lara<sup>1</sup>; Simeon, Carmen P<sup>2</sup>; Ortego-Centeno, Norberto<sup>3</sup>; Espinosa, Gerard<sup>4</sup>; Carreira, Patricia<sup>5</sup>; Camps, María Teresa<sup>6</sup>; Navarrete, Nuria<sup>7</sup>; González-Escribano, María Francisca<sup>8</sup>; Vicente-Rabaneda, Esther<sup>9</sup>; Rodríguez-Rodríguez, Luis<sup>10</sup>; Tolloza, Carlos<sup>11</sup>; Román-Ivorra, José Andrés<sup>12</sup>; Gómez-Gracia, Inmaculada<sup>13</sup>; García-Hernández, Francisco José<sup>14</sup>; Castillo, María Jesús<sup>14</sup>; Castellví, Iván<sup>15</sup>; Gallego, María<sup>16</sup>; García-Portales, Rosa<sup>17</sup>; Díaz-González, Federico<sup>18</sup>; Sáez-Comet, Miguel<sup>19</sup>; Egurbide, María Victoria<sup>20</sup>; Fonollosa, Vicente<sup>2</sup>; García de la Peña, Paloma<sup>21</sup>; González-Gay, Miguel Ángel<sup>22</sup>; European SSc group; Martín, Javier<sup>1</sup>. Instituto López Neyra. CSIC. Granada.

**OBJETIVO:** CD226/PTA-1/DNAM-1 es una proteína transmembrana de tipo I que pertenece a la superfamilia de receptores de las inmunoglobulinas. CD226 se expresa de manera constitutiva en la mayoría de las células NK, células T CD4+ y CD8+, monocitos, plaquetas y algunas células B, y juega un importante papel en el sistema inmunológico. Sus funciones biológicas incluyen la activación y diferenciación de células T, la adhesión y citotoxicidad de células NK y T, la migración de monocitos y la activación y agregación de las plaquetas. A nivel genético, dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen CD226 (rs763361 y rs34794968) han sido correlacionados con diferentes patologías autoinmunes. El alelo menor de rs763361 constituye un factor de riesgo en enfermedades como la diabetes tipo 1, artritis reumatoide, enfermedad de

Graves, granulomatosis de Wegener, psoriasis, enfermedad celíaca y lupus eritematoso sistémico (SLE) y recientemente en esclerosis sistémica (SSc). Esta variante alélica codifica un cambio no sinónimo de glicina a serina en la posición 307 de la proteína, sugiriendo una posible repercusión funcional a nivel de trasducción de señales, procesado alternativo del mRNA o modificaciones post-traduccionales. La variante rs34794968 parece ser responsable de la expresión alterada de CD226 en SLE. Este trabajo pretende confirmar el papel de ambos polimorfismos en la susceptibilidad a SSc y su influencia en los diferentes subgrupos de pacientes.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyó un total de 2886 pacientes y 3927 controles sanos provenientes de ocho cohortes europeas de origen caucásico. Los polimorfismos de CD226 fueron genotipados mediante ensayos TaqMan de discriminación alélica. El análisis de los datos combinados de todas las poblaciones se realizó usando el software StatsDirect.

**RESULTADOS:** El meta-análisis con datos previamente publicados confirma la asociación del polimorfismo rs763361 con SSc (P=3.60E-03 OR 1.09 95% CI 1.03-1.15), con la forma difusa de la enfermedad (dcSSc) (P=2.34E-02 OR 1.17 95% CI 1.02-1.35) y los pacientes positivos para los autoanticuerpos frente a la topoisomerasa-I (ATA+) (P=2.24E-05 OR 1.22 95% CI 1.11-1.34).

**CONCLUSIÓN:** Nuestros datos reafirman a CD226 como un factor genético de susceptibilidad a SSc y especialmente para los subgrupos de pacientes dcSSc y ATA+.

### PATRONES DE IMAGEN EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE LAS MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Pérez Latorre, Leire; Jiménez Bretones, Zaida María; Cano Alcalde, Laura; López Corcuera, María Lorena; Szymaniec, Joanna; Trigo Esteban, Elena; Garcia PARRA, Carlos Javier.

H.G.U. Gregorio Marañón.

**INTRODUCCIÓN:** Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) son muy variadas, siendo las más frecuentes el trastorno cognitivo, la enfermedad cerebrovascular, las crisis comiciales, cefalea y polineuropatía. Los mecanismos fisiopatológicos no están del todo claros; se incluyen afectación de la vascularización cerebral, secundaria principalmente a una aterosclerosis acelerada y mas rara-

mente a una vasculitis, la acción directa de autoanticuerpos y otros factores menos frecuentes. Para su diagnóstico contamos con diversas pruebas entre ellas la Resonancia Magnética (RMN) con una alta sensibilidad en la detección de lesiones del SNC.

**OBJETIVO:** Descripción de patrones de lesión en RMN cerebral en pacientes diagnosticados de LES con manifestaciones neuropsiquiátricas. Material y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES que presentaban clínica de afectación neuropsiquiátrica, estudiados con RMN desde 1990 a 2010. Se recogieron datos de la clínica que motivó el estudio radiológico y la descripción de las imágenes. Se excluyó a aquellos pacientes con otra enfermedad autoinmune asociada.

**RESULTADOS:** De los 128 pacientes con diagnóstico de LES, únicamente 17 habían tenido manifestaciones neuropsiquiátricas estudiadas mediante RMN cerebral. De este grupo se excluyeron 9 por presentar otra enfermedad autoinmune asociada. Los 8 pacientes incluidos presentaban las siguientes manifestaciones clínicas: deterioro cognitivo (25%), síndrome depresivo (25%), crisis comiciales (12,5%), síndrome confusional agudo (12,5%), neuropatía craneal (12,5%) y cefalea (12,5%). Los patrones objetivados en la RMN fueron: retracción cortical (62,5%), lesiones hiperintensas en T2 (25%), lesiones hiperintensas en FLAIR (12,5%), lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 (12,5%), lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR (12,5%), sin alteraciones 12,5%. La interpretación clínica de estos patrones fue: atrofia cerebral (37,5%), lesiones isquémicas microvasculares (25%), gliosis (12,5%), inespecífica (12,5%) y normal (12,5%).

**CONCLUSIONES:** La atrofia cerebral fue el hallazgo más frecuente en nuestro grupo de pacientes. No se encontró en ningún caso un patrón sugestivo de vasculitis. No se observó correlación clínico-radiológica.

### GRANULOMATOSIS DE WEGENER TRATADAS CON RITUXIMAB. NUESTRA EXPERIENCIA

Chinchilla Palomares, Eduardo; García Hernández, Francisco J; González León, Rocío; Montero Mateos, Enrique; León Guisado, Antonia; González Pulido, Cristina; Castillo Palma, M<sup>a</sup> Jesús; Sánchez Román, Julio.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

**OBJETIVOS:** Evaluar la eficacia de rituximab (RTX) en el tratamiento de un grupo de pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) refractarios o con contraindicación a otros tratamientos, como glucocorticoides (GC) e inmunosupresores.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio prospectivo abierto no controlado. Esquema de tratamiento: 4 infusiones de RTX (375 mg/m<sup>2</sup> los días 0, 7, 14 y 21), 2 de ciclofosfamida (750 mg los días 2 y 16) y GC (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 respuesta completa (RC) si normalización de las alteraciones que motivaron el tratamiento y respuesta parcial (RP) si mejoría > 50%.

**RESULTADOS:** Se trató a 7 pacientes (4 mujeres), 6 por fallo del tratamiento con GC e IS y 1 en sustitución de ciclofosfamida por infección respiratoria por *Acinetobacter*. Un paciente recibió 2 ciclos de RTX, por lo que en total se registraron 8 ciclos, si bien, este último todavía no ha sido evaluado en sus puntos. La edad media era de 55 años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad de 3'8 años. La determinación de ANCA resultó negativa en 2 pacientes. Se realizó biopsia en 5, todas ellas positivas (incluido un paciente con ANCA negativo). Las manifestaciones clínicas que se registraron al inicio del tratamiento eran: afección pulmonar (5, 62'5%), sinusitis (2, 25%), afección renal (2, 25%), estenosis subglótica grave (1, 12'5%), lesiones cutáneas múltiples y extensas tipo pioderma gangrenoso (1, 12'5%), otitis (1, 12'5%), rinitis (1, 12'5%), fiebre (1, 12'5%), afección del sistema nervioso central (1, 12'5%), iritis (1, 12'5%) y vasculitis cutánea (1, 12'5%).

En 5 pacientes no hubo respuesta, uno tuvo RP (cuya sintomatología que motivó el inicio de tratamiento fue sinusitis, iritis, afección pulmonar y vasculitis cutánea) y RC en otro, que presentaba afectación pulmonar grave al inicio del mismo. Como acontecimientos adversos, un paciente falleció durante el ciclo de tratamiento sin causa clara pero no atribuible al tratamiento y otro presentó un TEP masivo tras acabar el mismo, sin que tampoco podamos atribuirlo a éste. No hubo reacciones infusionales ni infecciones asociadas.

**CONCLUSIONES:** En nuestra experiencia, la eficacia de RTX en la GW resultó limitada.

### COHORTE DE PACIENTES ESTUDIADOS POR SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### PULMONAR EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA. DIAGNÓSTICO FINAL

Chinchilla Palomares, Eduardo; García Hernández, Francisco J; González León, Rocío; González Pulido, Cristina; Montero Mateos, Enrique; León Guisado, Antonia; Castillo Palma, M<sup>a</sup> Jesús; Sánchez Román, Julio.

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

**OBJETIVO:** La hipertensión pulmonar (HP) se define por el incremento anómalo de la presión en la arteria pulmonar. Se considera que existe HP cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) es  $\geq 25$  mm Hg en reposo. La clasificación de la OMS establece 5 grupos, según la etiología y el mecanismo fisiopatológico subyacente. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) constituye el grupo 1 de dicha clasificación y se define como una elevación de la PAPm  $\geq 25$  mm Hg con presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mm Hg en ausencia de otras causas.

El objetivo de este trabajo es describir los diagnósticos finales en una serie de pacientes estudiados por sospecha de HP por una unidad especializada de un hospital de tercer nivel.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo descriptivo basado en la revisión de la historia clínica de los pacientes evaluados.

**RESULTADOS:** Entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de abril de 2010 se evaluó por sospecha de HP a 150 pacientes (123 mujeres, 82%). Su edad media fue de 55'7 años. El valor medio de la PAP sistólica mediada por ecocardiografía-Doppler fue de 71'7 mm Hg. Al inicio del estudio había 12 pacientes en clase funcional (CF) 1 (8%), 57 en CF 2 (38%), 51 en CF 3 (34%) y 30 en CF 4 (20%). A la finalización de la evaluación, se diagnosticó HP en 124 (82'6%) pacientes y se descartó en 18 (12%). Entre los pacientes con HP, el diagnóstico fue de HAP en 85 casos (56'6%); asociada a colagenosis en 43, idiopática en 26, síndrome de Eisenmenger en 8, portopulmonar en 3 y asociada a infección por el VIH en 2) y de HP no arterial en 39 (26%); 23 de origen cardíaco, 7 de origen respiratorio y 9 de causa tromboembólica. Seis pacientes con HAP se podrían clasificar total o parcialmente en el grupo 5 de la clasificación de la OMS (HP con mecanismo multifactorial no aclarado). Ocho pacientes estaban aún en estudio.

**CONCLUSIONES:** En nuestra experiencia, la HAP es la forma de HP más frecuente entre los pacientes evaluados específicamente por este moti-

vo. No obstante, más de la cuarta parte de casos tienen otros mecanismos subyacentes. Nuestra especial dedicación a las enfermedades sistémicas autoinmunes influyó en que el diagnóstico de HAP asociado a enfermedades del colágeno fuera el más frecuente.

### PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS VARIANTES DE HIPERTENSION PULMONAR EN UNA SERIE DE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

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

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

**INTRODUCCIÓN:** La hipertensión pulmonar (HP) en pacientes con esclerosis sistémica (ES) responde a diferentes causas: hipertensión arterial pulmonar (HAP), secundaria a enfermedad pulmonar intersticial (EPI), relacionada con cardiopatía izquierda (ECI) o tromboembólica crónica (HPTEC). Los distintos trabajos publicados no suelen distinguir adecuadamente su frecuencia.

**OBJETIVO:** Analizar la frecuencia de las distintas modalidades de HP en pacientes con ES. Material y método. Seguimiento protocolizado de una cohorte de 180 pacientes con ES, iniciado el 1 de junio de 2003, con valoración anual mediante ecocardiograma, estudio funcional respiratorio (EFR) y, opcionalmente, TC de alta resolución. El valor de la presión arterial pulmonar sistólica se consideró elevado si era >35 mm Hg. Los pacientes con PAPs elevada se mantuvieron bajo vigilancia periódica si la PAPs era <50 mm Hg y estaban asintomáticos. Si la PAPs era >50 mm Hg o el paciente estaba sintomático, se aplicó un algoritmo diagnóstico ajustado a las guías clínicas internacionales. También se consideraron los pacientes diagnosticados de HP al margen de este programa de cribaje.

**RESULTADOS:** Hasta diciembre de 2010 se valoró a 131 de 180 pacientes (72,8%). Se detectó una PAPs >35 mm Hg en 50 (38,1%). El valor elevado de PAPs se atribuyó a ECI en 4 pacientes y a EPI en 2 (1,5%). La PAPs fue normal en ecocardiogramas sucesivos en otros 5. Se realizó cateterismo cardíaco derecho (CCD) en 27 pacientes (54%) con PAPs elevada no atribuible a EPI o ECI conocidas o significativas, incluidos aquéllos con EPI y reduc-

ción desproporcionada de la DLco (FVC/DLco >1,8), y se confirmó la HP en 23. La HP era poscapilar en 2 y precapilar en 21 (20 con HAP y 1 con HPTEC). Así, se confirmó la existencia de HP no relacionada con EPI en el 17,5% de pacientes evaluados: 15,2% con HAP, 1,5% con PH secundaria a ECI (4,6% si se consideran los pacientes sin CCD por diagnóstico previo de cardiopatía) y 0,8% con HPTEC. Doce pacientes se mantienen bajo vigilancia.

**CONCLUSIONES:** 1) Mediante valoración sistemática de nuestra serie de pacientes con ES observamos una prevalencia de HAP mayor que la comunicada en otros trabajos.

2) Esta sistemática permite una clasificación más correcta así como una mayor precocidad en la detección y el tratamiento de HAP en estos pacientes.

### SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO: EXPERIENCIA CLÍNICA DE CINCO CASOS

González Nieto, José Antonio; Ramírez García, Susana; Mariscal Vázquez, Gabriel; Quesada Pérez, José Antonio; Martínez Marcos; Francisco Javier; Martín Suárez, Ignacio Javier.  
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**OBJETIVO:** Evaluar el perfil clínico-analítico de los pacientes con síndrome hemofagocítico (SH).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión de la historia clínica de 5 casos diagnosticados de SH en base a los 8 criterios diagnósticos y evaluación de los resultados clínicos y analíticos.

**RESULTADOS:** La edad media fue de 39,6 años y tres eran hombres. La etiología era infecciosa en dos casos, autoinmune en un caso y desconocida en otros dos. De los 8 criterios diagnósticos, la fiebre, la esplenomegalia, la citopenia, la hiperferritinemia, la actividad natural killer y el CD25s estaban presentes en el 100% de los casos, aunque los dos últimos sólo estaban determinados en un caso. La hipertrigliceridemia estaba presente en el 60% y la hemofagocitosis en el 80%, siendo la hipofibrinogenemia la más infrecuente. Otros signos fueron la hepatomegalia en el 100%, el derrame pleural y/o ascitis en el 60% y poliadenopatías en el 40%. Ningún caso presentó afectación de SNC. Dentro de las anomalías analíticas, la elevación de las enzimas hepáticas se encontraba presente en el 80% y la alteración de la coagulación en el 60%. El aumento de la PCR, la hipoalbuminemia y el aumento de los dímeros D estuvieron presentes en todos los pacientes. La enzima convertidora de angiotensina (ECA), medida en 3 de los 5 pacientes, estuvo elevada en todas las deter-

minaciones. El tratamiento recibido se basó en corticoides (100%), etopósido (60%), ciclosporina (20%), Igiv (20%) y tacrolimus. El tiempo de demora del diagnóstico fue de 38,4 días. La mortalidad fue del 40%.

**CONCLUSIONES:** En nuestra serie de casos, los pacientes afectados son jóvenes, presentando todos los criterios diagnósticos clásicos del SH en un porcentaje cercano al 100%, siendo la hipofibrinogenemia/ hipertrigliceridemia el más variable. La hiperferritinemia extrema nos debe hacer sospechar el SH. Los nuevos marcadores tales como la actividad natural killer y el receptor soluble de la IL-2 (CD25s) deben ser realizados en caso de sospecha por su alta sensibilidad. La ECA, marcador de otras enfermedades donde existe activación macrofágica, podría ser un marcador del SH actualmente no estudiado. Los corticoides fueron el tratamiento más utilizado. El tacrolimus puede ser una alternativa eficaz a la ciclosporina. La mortalidad total fue similar a la de las series publicadas.

### ANÁLISIS CLÍNICO-ANALÍTICO DE LA AFECTACIÓN VASCULAR OCULAR DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

González Nieto, José Antonio; Ortiz López, Esther; Díaz Pérez, Catalina; Espejo Fernández, Cristina; Muñoz Beamud, Francisco Ramón; Martín Suárez, Ignacio Javier.  
Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**OBJETIVO:** Evaluar el perfil clínico-analítico de los pacientes con afectación vascular ocular secundaria al síndrome antifosfolípido (SAF) y los posibles factores que pueden predecir la evolución.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un estudio descriptivo retrospectivo de 11 pacientes que han presentado un evento vascular ocular y criterios diagnósticos de SAF, de un total de 140 pacientes con SAF en seguimiento en nuestra consulta. Se han evaluado parámetros clínicos y analíticos así como su posterior evolución. El análisis estadístico se ha realizado con el programa PASW statistics 18.

**RESULTADOS:** De los 11 pacientes, 6 eran mujeres, la edad media era de 48,55±9,8 años. El 81,8% presentaban afectación venosa mientras que sólo un caso presentaba afectación arterial y otro afectación arteriovenosa. Las manifestaciones clínicas del SAF más frecuentes fueron el lúcido reticularis en el 45,5%, la afectación de SNC y el alargamiento del TTPA en el 27,3%. La afectación vascular ocular fue la forma de debut del SAF en el

81,8% y el SAF fue primario en el 72,7%. La media de los ACA IgM fue de  $33 \pm 31,74$  UI/ml, ACA IgG  $38,27 \pm 40,33$  UI/ml y AntiB2GP IgG  $42,91 \pm 53,8$  UI/ml, estando el anticoagulante lúpico presente en todos los casos. El tratamiento inicial fue AAS en el 63,6%, ACO en el 27,3% y doble terapia en el 9,1%. La decisión de anticoagular de inicio ha dependido del tiempo de evolución de la trombosis (menor de 6 meses), presencia de recidiva y afectación de SNC. Tras el tratamiento inicial, recidivaron el 36,4%, siendo instaurados en todos ellos y manteniéndose estables con la doble terapia. El único factor predictor de recidiva que mostró significación estadística ( $p 0,024$ ) fue la presencia de títulos moderados-altos (mayor de 35 UI/ml) de los ACA IgM, estando los ACA IgG y AntiB2GP cerca de la significación ( $p 0,088$ ). Los pacientes con SAF obstétrico, lúcido, alargamiento del TTPA y/o afectación de SNC tenían mayor tendencia a presentar recidiva sin llegar a ser estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** Teniendo en cuenta la escasa n como una limitación del estudio, se demuestra una fuerte asociación de títulos altos de los anticuerpos antifosfolípidos con la recidiva de los fenómenos trombóticos oculares. Estos pacientes se podrían beneficiar de un seguimiento intensivo y un tratamiento agresivo.

### NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE VULVA Y VAGINA RECIDIVANTE COMO FORMA DE DEBUT DE LINFOCITOPENIA T CD4+ IDIOPÁTICA

Espejo Fernández, Cristina; González Nieto, Jose Antonio; Ortiz López, Esther; Páez Rubio, Inmaculada; Díaz Pérez, Catalina; Martín Suárez, Ignacio Javier. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**OBJETIVO:** Describir el curso clínico de un caso de linfocitopenia T CD4+ idiopática (LCI) en seguimiento en nuestra consulta de Enfermedades autoinmunes (EAS) diagnosticada a partir de una neoplasia intraepitelial de vulva (VIN) y vagina (VAIN) recidivante.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión de la historia clínica de una mujer de 34 años que llega a nuestra consulta de EAS remitida por Ginecología donde estaba en seguimiento desde hacía 10 años por VIN y VAIN recidivante.

**RESULTADOS:** La paciente tenía antecedentes de condilomas y era portadora del papilomavirus (HPV) tipo 16, 18 y 59, tras lo cual desarrolla un VIN y VAIN II-III recidivante a pesar de electrocoagulación y vaporización con láser. Es derivada a

nuestra consulta por leuco y linfopenia repetida y patrón inmunológico de síndrome de sjögren (SS) sin datos clínicos de enfermedad sistémica. Se realizó serología de VIH que fue negativa.

Ante esto se solicita ampliación de estudio de inmunodeficiencia que revela una deficiencia severa de lectina de unión a manosa (MBL) asociada a Linfopenia T CD4+ idiopática, así como hiper-gammaglobulinemia a expensas de elevación de IgG2 e IgG3. El estudio de subpoblaciones linfocitarias mostró unos linfocitos totales de 318 cells/ $\mu$ l con inversión del cociente CD4/CD8, con un conteo celular de LT CD4+ 26 cells/ $\mu$ l y LT CD8+ 162 cells/ $\mu$ l. Los niveles de MBL fueron de 60'86 ng/ml (por debajo de 500 ng/ml) lo que se asocia a mayor riesgo o gravedad en las infecciones.

**CONCLUSIONES:** La LCI es un síndrome clínico que es definido por un conteo celular de linfocitos T CD4 por debajo de 300 cels/ $\mu$ l persistente en ausencia de otra causa de inmunodeficiencia. Es una entidad muy poco frecuente y se caracteriza por infecciones oportunistas y enfermedades tumorales de repetición, entre los que se encuentran la infección por HPV y el VIN/VAIN. Entre las enfermedades autoinmunes asociadas a LCI, se encuentra el SS.

### CICLOFOSFAMIDA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS TRATADAS CON RITUXIMAB

Muñoz Beamud, Francisco; Páez Rubio, Inmaculada; Cachay Osorio, Hortencia; Martín Suárez, Ignacio; Isenberg David.

Hospital Juan Ramón Jiménez. University College London Hospital.

**OBJETIVOS:** evaluar el papel de la ciclofosfamida (CYF) en pulsos endovenosos como tratamiento adyuvante al rituximab (R) en la inmunodepleción de células B (DCB) en las formas refractarias de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII).

**MATERIAL Y MÉTODO:** se revisaron las historias clínicas de pacientes con MII de curso refractario a terapia convencional que hubieran precisado a lo largo de su evolución tratamiento con R en base a la percepción clínica de necesidad para controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad. Se recogieron diferentes variables clínicas y analíticas y se tuvo en cuenta la adición de CYF al tratamiento. Se revisó el seguimiento de un año y mediante índice MITAX y cifras de creatinina (CK) basal y a los 12 meses se evaluó la respuesta clínica (favorable si mejoría de al menos 20% en MITAX y reducción de al menos el 30% de en la CK).

**RESULTADOS:** se seleccionaron 16 pacientes con formas refractarias (17%), 12 mujeres y 4 varones, de una base de datos con un total de 96 pacientes con MII procedentes de un hospital de referencia. Los diagnósticos encontrados fueron: 4 casos de síndrome antisintetasa (todos anti-Jo1 positivos); polimiositis (PM) en 2 pacientes; 5 casos de dermatomiositis (DM) distribuida en clásica (2 casos), amiopática, juvenil y un caso asociado a fibrosis pulmonar con anti-Jo1 negativo; y finalmente 5 casos de miositis overlap, combinando DM y LES en dos casos, esclerosis sistémica y PM en un caso y artritis reumatoide con PM en dos casos. Cada uno de los pacientes había recibido al menos un ciclo de tratamiento con dos infusiones intravenosas de 1 gramo de R separadas dos semanas. Hasta 11 pacientes (73,3%) recibieron bolos intravenosos de 750 mg de CYF concomitantes al R por 4 pacientes que no los recibieron; no se dispuso de datos en un paciente. Todos los pacientes alcanzaron DCB al m! es de tratamiento. El período medio de DCB fue 18,6 meses (DS 11,6 meses) en el grupo de CYF frente a 9,7 meses (DS 4,2 meses) en el de no tratados con ésta, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Hasta 6 pacientes del grupo de CYF alcanzaron respuesta clínica por 2 pacientes en los no tratados; mostraron respuesta favorable fueron los de los grupos de síndromes overlap y antisintetasa preferentemente. No se registraron eventos adversos graves durante el seguimiento.

**RESULTADOS:** bajo nuestra experiencia, la adición de CYF al tratamiento con R en las miositis inflamatorias parece extender el período de inmunodepleción de células B y con esto potencialmente el intervalo libre de síntomas o de actividad inflamatoria controlada. La ausencia de significación estadística puede explicarse por el corto número de pacientes en la muestra. Estudios controlados aleatorizados con mayor número de pacientes serían necesarios para esclarecer esta tendencia. La respuesta clínica dependería preferentemente al subgrupo clínico de MII.

### IFUTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ARTERITIS DE LA ARTERIA TEMPORAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

González Doce, Víctor; Anglada Pintado, Juan Carlos; Cánovas Delgado, Sara.

Hospital General de Jerez de la Frontera. DADISA Radiodiagnóstico.

**OBJETIVOS:** Fomentar el uso de la resonancia magnética (RM) como método diagnóstico de arteritis de la arteria temporal.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Presentamos el caso de un varón de 67 años remitido por fiebre de hasta 39 °C desde hacía dos meses, asociada a tiritona y cefalea frontal sin alteraciones visuales ni claudicación mandibular. No existía focalidad infecciosa y la anamnesis para enfermedades sistémicas fue negativa. Había sido tratado con ciprofloxacino, sin mejoría. La exploración fue anodina. Entre las pruebas complementarias, destacaron hemoglobina 11,2 g/dL, con patrón normocítico y normocrómico; VSG 105 mm/h; proteína C reactiva 17,8 mg/dL; baciloscopia y cultivo de micobacterias en esputo y orina negativos; serología de fiebre intermedia negativa; estudio de autoinmunidad negativo; endoscopia digestiva alta y TAC corporal, sin hallazgos. Ante la sospecha de una arteritis temporal, se propuso realizar una biopsia, que el paciente rechazó, optándose por una angio-RM de temporales.

**RESULTADOS:** La angio-RM mostró focos de pérdida de señal tras su nacimiento y posterior a los bucles que realizan a nivel de los arcos cigomáticos, sugerente de lesiones de las paredes vasculares, compatible con arteritis. Se inició deflazacort (1,5 mg/kg/día), desapareciendo la clínica, con normalización radiológica al mes de tratamiento, que se mantiene finalizado el mismo.

**DISCUSIÓN:** La arteritis temporal es una vasculitis sistémica que tiende a afectar a las ramas extracraneales de la arteria carótida. Todos los hallazgos clínicos y de laboratorio están limitados por su baja sensibilidad o especificidad. Los estudios de imagen han jugado clásicamente un papel fundamental en el diagnóstico de las arteritis de grandes vasos, pero no en la de la arteritis temporal, donde la biopsia sigue siendo la prueba de elección para su confirmación. Sin embargo en un elevado número de pacientes no es posible la toma de biopsias, o bien, ésta es negativa dada su baja sensibilidad, que en algunas series es inferior al 20%. La RM se está constituyendo como una técnica alternativa para el diagnóstico de la arteritis de la temporal, e incluso como indicador para la toma de biopsias guiadas.

**CONCLUSIÓN:** La RM constituye una herramienta más en el diagnóstico de la arteritis de la arteria temporal, especialmente útil ante la negativa a toma de biopsia.

## RECEPTOR SOLUBLE DE INTERLEUQUINA 6 Y SUSCEPTIBILIDAD A DESARROLLAR ARTRITIS REUMATOIDE

Montes Cano, Marco Antonio; Torrecillas, Fuensanta; García Lozano, José Raul; Abad Molina, Cristina; Renses, Sonsoles; García, Alicia; Núñez Roldán, Antonio; González Escribano, María Francisca.

Servicio de Inmunología y Sección de Reumatología. HH UU Virgen del Rocío. Sevilla.

**OBJETIVO:** Investigar la asociación entre el polimorfismo del receptor de IL6 (IL6R) y la susceptibilidad para desarrollar artritis reumatoide (RA).

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se incluyeron 141 pacientes con tiempo de evolución igual o inferior a 1 año en la visita basal y que cumplieron criterios ACR 2010 para RA a lo largo del seguimiento. Se determinaron mediante ELISA niveles de IL6 y de IL6R soluble (IL6SR) en suero recogido en la primera consulta y el polimorfismo funcional Asp358Ala (rs 2228145 A>C) utilizando sondas Taqman. Como grupo control se utilizaron 206 individuos sanos con la misma distribución de edad y género que el grupo de pacientes en los que se realizaron las mismas determinaciones. La comparación de medianas se realizó mediante test no paramétricos (U Mann-Whitney para 2 grupos y Kruskal-Wallis con la prueba de Dunn como post-test para 3 grupos).

**RESULTADOS:** La mediana de concentración de IL6 en el suero de pacientes con RA 37.0 pg/mL fue superior a la de los controles (37.0 pg/mL vs. 0.0 pg/mL,  $p<0.0001$ ). Sin embargo, la mediana de concentración de IL6SR fue mas baja en pacientes con RA que en el grupo control (164.4 ng/mL vs. 185.3 ng/mL,  $p=0.0002$ ). Se encontraron diferencias significativas en la mediana de concentración de IL6SR entre los diferentes genotipos tanto en pacientes (AA: 135.8, AC: 189.3 y CC: 233.0,  $p<0.0001$ ) como en controles (AA: 142, AC: 200.2 y CC: 242.7,  $p<0.0001$ ). Según los resultados de la prueba de Dunn para comparaciones múltiples las diferencias se encontraban entre el genotipo bajo productor (AA) y el resto (AC y CC). Cuando se estratificaron los pacientes y controles según sus genotipos (AA y AC+CC), la mediana de concentración de IL6SR era mas baja en los dos grupos pacientes comparados con sus correspondientes grupos de controles ( $p=0.01$  para AA y  $p=0.04$  para AC+CC). En cuanto a los datos de genotipado, la distribución del genotipo AA no mostraba diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el de controles (42.2% vs. 39.9%,  $p=0.18$ ).

**CONCLUSIONES:** El genotipo del polimorfismo funcional Asp358Ala determina diferencias en la concentración de IL6SR. Además de este polimorfismo, deben existir otros factores que condicionen la menor concentración de IL6SR encontrada en el grupo de pacientes, ya que, las diferencias entre pacientes y controles se mantienen cuando los grupos se estratifican según sus genotipos. No se encontró asociación entre este polimorfismo y la susceptibilidad a padecer RA en nuestra serie de RA de comienzo.

## IDENTIFICACIÓN DE HAPLOTIPOS DEL GEN HAVCR1 ASOCIADOS CON LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE ARNm Y SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

García-Lozano, José Raul; Abad Molina, Cristina; Escalera Cárdenas, Ana; Torres, Belén; Fernández, Olga; García, Alicia; Sánchez-Román, Julio; Sabio, José M; Ortego Centeno, Norberto; Raya Álvarez, Enrique; Núñez-Roldán, Antonio; Martín, Javier; González-Escribano, María Francisca.

Servicios de Inmunología y Medicina Interna y Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Servicios de Medicina Interna y Reumatología. Hospital Clínico San Cecilio, Granada. Instituto de Parasitología y Biomedicina "López Neyra", CSIC, Granada.

**OBJETIVOS:** Definir haplotipos en el gen HAVCR1 localizado en 5q33.2, una región asociada a alergia y enfermedades autoinmunes, teniendo en cuenta tanto los haplotipos de SNPs disponibles en el Proyecto HapMap como las variantes estructurales descritas en el exón 4. Investigar la posible relación entre estos haplotipos y los niveles de expresión de ARNm. Valorar la posible asociación entre el gen HAVCR1 y la susceptibilidad a artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Las 3 variantes ins/del del exón 4 fueron genotipadas por análisis de longitud de fragmentos. Los genotipos de los 5 "tagSNPs" y los niveles de ARNm fueron determinados usando ensayos TaqMan.

**RESULTADOS:** Definimos 4 haplotipos mayoritarios en nuestra población, los dos más frecuentes (llamados haplotipos A y B) llevan las mismas variantes estructurales en el exón 4 y cada uno de ellos presenta una de las dos combinaciones de SNPs más comunes en población CEU. El análisis de cuantificación reveló que el genotipo B/B tenía la mayor mediana de nivel de expresión de ARNm (1.870, 0.430-6.110, vs. BX+XX  $p<0.0001$ ). Ade-

más, la frecuencia del genotipo BB fue significativamente más alta en pacientes con AR que en controles (12.3% vs. 5.9% en controles,  $p=0.0046$ ,  $pc=0.014$ ,  $OR=2.23$  95% CI 1.23-4.10).

**CONCLUSIONES:** Nuestros resultados sostienen una relación entre los haplotipos de HAVCR1 y los niveles de expresión de ARNm y sugieren la asociación de este gen con enfermedades autoinmunes.

### RS3PE A PROPÓSITO DE UN CASO

Morales Gómez, Rocío, Barrera Santana, Luis Manuel, Morillo Blanco, Lorena, Nevado López-Alegría, Leticia, Magro Ledesma, Dolores.

Complejo Hospitalario Infanta Cristina de Badajoz.

**OBJETIVOS:** Describir el síndrome conocido como polisinovitis aguda edematosa del anciano (RS3PE) a partir de un caso clínico.

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

**RESULTADOS:** Presentamos un paciente de 81 años, sin antecedentes de interés, que ingresa por presentar edema limitado a ambas manos, de 2 meses de evolución, acompañado de dolor en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas, radiocarpianas bilaterales, así como artralgias también en codos y hombros, sin predominio horario de los síntomas. No fiebre en su evolución ni rigidez articular. En la exploración destacaba el edema con fovea que presentaba en ambas manos con sinovitis franca, resto sin hallazgos, incluyendo balances musculares. En cuanto a las pruebas complementarias que se realizaron se incluyen: hemograma, bioquímica, coagulación, proteínograma, cuantificación de inmunoglobulinas, metabolismo del hierro, vitamina B12, ácido fólico y PSA, todas ellos normales o negativas. El factor reumatoide fue normal y los anticuerpos antipeptido citrulinado negativos. La VSG y PCR estaban elevadas. Tenía un hipertiroidismo subclínico. En la radiografía de manos no se apreciaron lesiones erosivas. La radiografía de tórax, ecografía abdominal y el electrocardiograma fueron normales. En la ecografía de cuello destacaba un aumento de tamaño de la glándula tiroidea y múltiples nódulos bilaterales, compatibles con un bocio multinodular en la gammagrafía. Se realizó también una gammagrafía ósea que mostró captaciones articulares compatibles con poliartropatía benigna. Con el diagnóstico de RS3PE, se inicia tratamiento con prednisona a dosis de 10 mg día, con normalización de los reactantes de fase aguda y resolución de la clínica que presentaba el paciente. El hipertiroidismo se continuó estudiando ambulatoriamente.

**CONCLUSIONES:** El síndrome conocido como RS3PE (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) se caracteriza por la aparición brusca de una poliartrosis simétrica seronegativa con importante edema y marcada fovea en dorso de manos. El diagnóstico es clínico. Inicialmente considerado un proceso benigno, cada vez son más las publicaciones que lo asocian a neoplasias. El tratamiento con esteroides a dosis bajas conduce a la remisión completa y persistente.

### PREVALENCIA DE LAS DISTINTAS VARIANTES DE HIPERTENSION PULMONAR EN UNA SERIE DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

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

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

**INTRODUCCIÓN:** La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en lupus eritematoso sistémico (LES) oscila entre 0'5 y 14%. Los estudios realizados suelen considerar valores diagnósticos bajos de presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) en el ecocardiograma y no distinguen adecuadamente la HAP de otras formas de hipertensión pulmonar (HP).

**OBJETIVO:** Analizar la frecuencia de las distintas modalidades de HP en pacientes con LES. Método. Cribaje de HAP mediante ecocardiograma bianual en una cohorte de 828 pacientes, iniciado el 1 de octubre de 2003. La PAPs se consideró elevada si  $>35$  mm Hg. Los pacientes con PAPs elevada se mantuvieron bajo vigilancia si PAPs  $<50$  mm Hg y estaban asintomáticos. Si PAPs  $>50$  mm Hg o el paciente estaba sintomático, se aplicó un algoritmo diagnóstico ajustado a las guías clínicas internacionales. También se consideraron los pacientes diagnosticados de HP al margen del programa de cribaje.

**RESULTADOS:** Se estudió a 340 pacientes y 28 (8'2%) tenían una PAPs elevada (19 de 331 detectadas en cribaje y 9 en otro contexto). Dos tenían cardiopatía izquierda y la PAPs fue normal en otros 3 en ecocardiogramas sucesivos. Se hizo cateterismo cardiaco derecho (CCD) en 11 de los 23 pacientes restantes (47'8%) y se confirmó HP en 9: poscapilar en 2 y precapilar en 7 (6 HAP -1 portopulmonar- y 1 tromboembólica -HPTEC-). Tres pa-

cientes fallecieron por insuficiencia cardiaca: uno se diagnosticó tras necropsia de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) y los otros 2 tenían una PAPs  $>60$  mm Hg, con tromboembolia pulmonar grave en uno y sin datos de enfermedad causal en el otro. Nueve pacientes siguen bajo vigilancia. Así, la prevalencia de HP diagnosticada mediante CCD, necropsia o ante hallazgos muy sugestivos pero imposibilidad de realizar estudio diagnóstico definitivo fue del 3'5% (2% HAP, 0'6% HPTEC, 0'6% cardiopatía izquierda -1'2% si se suman los pacientes con cardiopatía evidente sin necesidad de CCD- y 0'3% para HCP).

**CONCLUSIONES:** 1) La prevalencia de HAP en nuestra serie de pacientes con LES fue del 2%, muy superior a la descrita en la población general, y los define como población de riesgo para el desarrollo de HAP.

2) La sistemática de estudio empleada permite una clasificación más correcta así como mayor precocidad en la detección y el tratamiento de HAP en estos pacientes.

### PIODERMA GANGRENOSO E HIDRO-ADENITIS AXILAR EN PACIENTE CON ESCLERITIS NODULAR RECIDIVANTE EN TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB

Ortiz López, Esther; González Nieto, Jose Antonio; Mariscal-Vázquez Gabriel; Páez Rubio, Inmaculada; Espejo Fernández, Cristina; Martín Suárez, Ignacio. Hospital Juan Ramón Jiménez.

**OBJETIVO:** Describir el curso clínico de un caso de escleritis nodular (EN) en seguimiento en nuestra consulta de Enfermedades autoinmunes (EAS).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión de la historia clínica de una mujer de 19 años que llega a nuestra consulta de EAS remitida por Oftalmología donde estaba en seguimiento desde hacía 5 años por EN recidivante.

**RESULTADOS:** El cuadro comienza con la aparición de enrojecimiento ocular, dolor y pérdida de agudeza visual bilateral diagnosticándose de EN. Entre sus antecedentes destacaba una infección por Herpes Zoster tras la cual aparece el cuadro sin otros datos de enfermedad sistémica salvo ANA+ 1/80 con patrón moteado.

Se inicia tratamiento con AINES sistémicos, locales y corticoides tópicos a dosis altas, sin remisión del cuadro, iniciándose tratamiento sistémico con ciclosporina, metotrexate y corticoides, respondiendo sólo de forma parcial a éstos últimos. Ante la persistencia del cuadro se remite a la con-

sulta de EAS, iniciando micofenolato sódico 360 mg (4 comprimidos al día), que debemos suspender por la aparición de un nuevo brote de su enfermedad e intolerancia digestiva. Iniciamos entonces tratamiento con infliximab (400mg cada 8 semanas) usando como tratamiento concomitante metotrexate y posteriormente azatioprina 75mg/d encontrándose, en este momento, en remisión completa.

Una conjuntivitis vírica por adenovirus resistente a tratamiento antiviral obliga a suspender el infliximab, apareciendo entonces en miembro inferior izquierdo una lesión compatible con pioderma gangrenoso y un brote severo de hidradenitis axilar bilateral que se resolvieron tras la reintroducción de infliximab.

**CONCLUSIONES:** Tanto la EN como el pioderma gangrenoso pueden aparecer como manifestaciones extraintestinales de una enfermedad inflamatoria intestinal y asociados a otras enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide, siendo muy poco frecuente la asociación de ambos.

La hidradenitis y el pioderma responden al tratamiento con Infliximab, por lo que llama la atención que aparezcan al suspenderlo y mejoren al reintroducirlo. Posiblemente estemos ante una enfermedad autoinmune que relacione tanto la escleritis nodular, la hidradenitis axilar y el pioderma gangrenoso y que explique el curso de todos los hallazgos.

### EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA Y MOLECULAR DE UNA PACIENTE AFECTADA CON SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO Y LEISHMANIASIS VISCERAL

García-Rodríguez Sonia, Zumaquero Martínez Esther, Ríos Fernández Raquel, Rosal Vela Antonio, Navarro Cuesta Pilar, Callejas Rubio José-Luis, Zubiaur Marcos Mercedes, Ortego Centeno Norberto, Sancho López Jaime.

Departamento de Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, P.T. Ciencias de la Salud, Armilla, Granada. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.

**OBJETIVO:** Análisis de citoquinas plasmáticas; estudio inmunofenotípico y de expresión génica en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en una paciente con síndrome hemofagocítico (HLH) secundario a una leishmaniasis visceral.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se analizaron 6 mues-

tras consecutivas (plasma y PBMC) en un periodo de 20 meses. La paciente recibió distintos tratamientos: Ciclosporina, prednisona, inmunoglobulinas iv, etopoxido, adalimumab, anfotericina B y finalmente Tocilizumab (anti-IL-6). El inmunofenotipado se realizó por citometría de flujo y se determinaron marcadores en diferentes subpoblaciones celulares: células T (CD3, CD4, CD8, CD25, CD38), B (CD19, CD20, CD38), natural killer (NK y NKT) (CD3, CD56, CD38), monocitos (CD14, CD38, CD64, HLA-DR) y Granulocitos de Baja Densidad (GBD) (CD15, CD64, CD10, CD38). Se determinó la concentración plasmática de 10 citoquinas (IL-1 $\beta$ ), Se $\alpha$  y TNF- $\gamma$ IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IFN- $\gamma$  cuantificaron los niveles de mRNA (PCR cuantitativa a tiempo real) de IL-2, ; factores de transcripción: T-bet (Th1), STAT4 (Th1),  $\gamma$ IL-6, IL-10, IL-22 e IFN- $\gamma$  (Th17) y de NFkB1, ZAP-70, p38MAPK14,  $\gamma$ GATA3 (Th2), Foxp3 (Treg) y ROR Perforina, Granzima-B y CD38.

**RESULTADOS:** La paciente con HLH tenía una proporción anormalmente alta de GBD en los PBMC, con dos subpoblaciones diferenciadas, una de neutrófilos maduros activados (CD15+CD10+CD64+) y la otra de neutrófilos inmaduros (CD15+CD10-CD64+); otras alteraciones fueron: a) presencia de un elevado % de monocitos circulantes con expresión aumentada de CD64, CD38 y HLA-DR. b) % muy bajo de células NK (CD3-CD56+) c) aumento de la expresión de CD38 en NKT (CD3+CD56+), d) % muy bajo de células B con un aumento de la subpoblación de células plasmáticas (CD19+CD20-CD38+++), e) aumento en la expresión de CD38 en la población CD3+CD8+. Los niveles plasmáticos de: IL-6,  $\gamma$ IL-10 estaban muy elevados y descendieron por acción Tocilizumab; los de IFN-IL-2, IL-12 (p70), y IL-13, oscilaron a lo largo del estudio. Expresión génica: a) IL-2 e IL-6 estaban disminuidos, b) STAT-4, GATA-3; ZAP-70, IL-10 y NFkB-1, CD38, y p38MAPK14 $\gamma$  estaban aumentados sólo al inicio del estudio, c) IFN- $\gamma$  estaban aumentados al inicio y se mantuvieron por encima de los niveles normales t, SAP, Perforina y Granzima-B $\gamma$  por más tiempo que los anteriores, d) T-bet, ROR se encontraron inhibidos, e) Con Tocilizumab se observaron incrementos transitorios de IL-22 y de Foxp3.

**CONCLUSIONES:** Los fármacos selectivos para tratar la leishmaniasis y para inhibir la producción de IL-6 provocaron una disminución muy significativa de los marcadores de activación y de la proporción de GBD.

### RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE 25OH VITAMINA D CON LA GANANCIA DE MASA ÓSEA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y TRATAMIENTO ESTEROIDEO

González Nieto, JA; Ortego Jurado, M; Callejas Rubio, JL; Ríos Fernández, R; Sánchez Rico, D; García Morales, M; Anguita Santos, F; Ortego Centeno, N. Hospital universitario San Cecilio, Granada.

**OBJETIVO:** Analizar si niveles óptimos de la 25OH vitamina D (25VitD) se comportan como factores protectores en la profilaxis secundaria de pérdida de masa ósea (MO) en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF) en pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) en tratamiento con glucocorticoides (GC).

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diferentes EA en tratamiento con GC, al menos durante tres meses previos y que se preveía los continuarían durante, al menos, los siguientes tres meses. Los niveles de 25VitD se midieron en dos épocas distintas del año, que denominamos verano (Abril-Septiembre) e invierno (Octubre-Marzo). Definimos niveles óptimos de 25VitD  $\geq$  30 ng/ml y subóptimos de 25VitD < 30 ng/ml. Se categorizaron las variables cuantitativas y se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS.

**RESULTADOS:** De los 141 pacientes incluidos en el estudio, 72 pacientes (54 mujeres) tenían determinación basal y al año de MO y 25VitD. La edad media fue de 56,75 $\pm$ 15,4 años y la dosis de prednisona media de 2,2 $\pm$ 5,1 mg/d. La determinación de 25VitD fue 27,4 $\pm$ 13,8 ng/mL, presentando niveles subóptimos el 53%, se objetivó incremento de MO en CL en el 41,7% de los pacientes y en CF en el 30,6%. En el grupo de 25VitD en niveles óptimos, presentaron incremento de MO en CL 15 pacientes (60%) y pérdida 10 (40%), mientras que los pacientes con niveles subóptimos de 25VitD, presentaron ganancia 15 pacientes (31,9%) y pérdida 32 (68,1%), mostrando significación estadística (p 0,02). Esta tendencia no se observó en el análisis del incremento de MO en CF en función de los niveles de 25VitD.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con EA tratados con GC es elevada. Mantener unos niveles adecuados de 25VitD parece contribuir a preservar o mantener la MO en CL, lo que a largo plazo podría disminuir la incidencia de fracturas vertebra-



les en estos pacientes. Según nuestros datos, los niveles de 25VitD no contribuyen a frenar la pérdida de MO en CF en estos pacientes.

### INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN DE PÉRDIDA DE MASA ÓSEA ASOCIADA AL TRATAMIENTO GLUCOCORTICOIDEO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

González Nieto, JA; Ortego Jurado, M; Callejas Rubio, JL; Ríos Fernández, R; Sánchez Rico, D; Anguita Santos, F; Moreno Higuera, M; Ortego Centeno, N. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

**OBJETIVO:** Analizar si el tratamiento específico de la osteoporosis, en condiciones de práctica clínica, se comportan como factores protectores de la pérdida de masa ósea (MO) en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF) en pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) en tratamiento con glucocorticoides (GC).

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diferentes EA en tratamiento con GC, al menos durante los tres meses previos y que se preveía los continuarían durante al menos los tres siguientes. Se analizó la variación de la MO al año de tratamiento y su relación con diferentes variables, especialmente el tratamiento profiláctico utilizado. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

**RESULTADOS:** De los 141 pacientes incluidos en el estudio, las determinaciones basal y al año de MO, estaban realizadas en 111, de los cuales 86 eran mujeres. La edad media fue  $57,74 \pm 15,06$  años y la dosis de prednisona media  $2,03 \pm 4,56$  mg/d. El 80,2% recibían aportes suplementarios de calcio y el 86,9% de vitamina D. Recibieron bisfosfonatos el 61,7%, de los cuales, el más utilizado fue el risedronato (48,5%), seguido del alendronato (27,3%), ibandronato (10,6%) y zoledrónico (7,6%). La teriparatida fue utilizada en el 2,8% y el ranelato de estroncio en el 1,9%. Se objetivó incremento de MO en CL en el 47,2% y en CF en el 30,6%. En el grupo de pacientes con aportes suplementarios de calcio, presentaron incremento de MO en CL 45 (51%), mientras que en los pacientes sin aporte de calcio solo hubo ganancia en 5 (27,8%),  $p=0,07$ . En el grupo de pacientes que recibían bisfosfonatos, presentaron incremento de MO en CL 36 (54,5%), mientras que los pacientes sin bisfosfonatos, solo ganaron masa

en CL 14 (35%),  $p=0,05$ . Sin embargo, esta tendencia no se observó en el resto de tratamientos específicos ni en ningún grupo con respecto a la ganancia de MO en CF. En el análisis por subgrupos, ningún bisfosfonato mostró ser superior a los demás.

**CONCLUSIONES:** El aporte de suplementos de calcio y el uso de bisfosfonatos en pacientes con EA tratados con GC contribuye a mantener la MO en CL, lo que a largo plazo podría disminuir la incidencia de fracturas vertebrales en estos pacientes. Según nuestros datos, el tratamiento específico no contribuye a frenar la pérdida de MO en CF.

### PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN TRATAMIENTO GLUCOCORTICOIDEO

Sánchez Rico, M; Ortego Jurado, M; Callejas Rubio, JL; Ríos Fernández, R; González Nieto, JA; Moreno Higuera, M; García Morales, M; Ortego Centeno, N. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

**OBJETIVO:** Desde hace tiempo se conoce que la vitamina D tiene funciones más allá de las ejercidas en el metabolismo mineral. Durante los últimos años se ha prestado especial atención a su papel en la regulación del sistema inmune y su implicación en el desarrollo/actividad de diferentes enfermedades autoinmunes (EA) y la necesidad de mantener niveles óptimos en estos pacientes. Nuestro objetivo fue analizar los niveles de 25OH vitamina D (25VitD) en pacientes con diferentes EA, tratados con glucocorticosteroides (GC) y estudiar posibles factores relacionados con los mismos.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron pacientes con diferentes EA, en tratamiento con GC, al menos durante los tres meses previos y que se preveía los continuarían al menos durante los tres siguientes. Los niveles de 25VitD se midieron en dos épocas distintas del año, que denominamos verano (Abril-Septiembre) e invierno (Octubre-Marzo). En función de los niveles de VitD definimos: insuficiencia grave ( $\leq 10$  ng/mL), insuficiencia (10,01-20 ng/mL), subóptimos (20,01-29,99 ng/mL), y adecuados ( $\geq 30$  ng/mL). Por aporte convencional de vitamina D entendimos la administración de suplementos de 400-800 UI/día.

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 94 pacientes de edad media  $57,3 \pm 16,2$  años; 71 mujeres (45 menopáusicas). La dosis media de prednisona recibida fue  $2 \pm 4,5$  mg/d. El 87,1% recibían suplementos de VitD (48,2% convencionales y 22% ajustados). Durante el verano presentaron in-

suficiencia grave de vitamina D el 2,1%, insuficiencia el 15,6% y niveles subóptimos el 22%; en invierno estos valores fueron del 11,3, 16,3 y 16,3% respectivamente. Los pacientes con aporte convencional tuvieron unos niveles de 25vitD inferiores a los que lo recibieron ajustado ( $24,6 \pm 11,1$  vs  $34,3 \pm 16,4$  ng/mL;  $p=0,044$ ). Hubo correlación negativa entre los niveles de 25VitD y el IMC ( $-0,30$ ;  $p=0,009$ ).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de niveles bajos de vitamina D en pacientes con EA tratados con GC es elevada, especialmente en los meses de invierno, aún en los casos en que se realiza aporte convencional de la vitamina y en pacientes con elevado IMC. Si queremos conseguir niveles adecuados es recomendable ajustar la dosis de vitamina D, incrementando el aporte especialmente en los meses con menos radiación UV.

### LA TROMBOSIS Y LA ATROSCLEROSIS TEMPRANA SE ASOCIAN AL DAÑO MITOCONDRIAL Y EL ESTRÉS OXIDATIVO EN LEUCOCITOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Perez-Sanchez Carlos, Ruiz-Limon Patricia, Aguirre Zamorano M<sup>a</sup> Angeles, Carretero Prieto Rosario, Rodríguez-Ariza Antonio, Barbarroja Puerto Nuria, Villalba Montoro Jose Manuel, Collantes-Estevez Eduardo, Velasco Gimena Francisco, Khamashta MA, Cuadrado Lozano M<sup>a</sup> José, Lopez-Pedraza Rosario. Servicios de Reumatología y Unidad de Investigación, Hospital Reina Sofía-IMIBIC.

**OBJETIVOS:** Investigar el estatus oxidativo y el potencial de membrana mitocondrial presente en leucocitos de pacientes SAF, así como su asociación con el desarrollo de trombosis y aterosclerosis en esta patología autoinmune.

**METODOLOGÍA:** El estudio se realizó muestras procedentes de 20 pacientes SAF y 20 donantes sanos. La expresión de TF y PARs se analizó mediante citometría de flujo. Mediante técnicas de ELISA o Flow cytometry se evaluaron los niveles de expresión de marcadores de aterosclerosis y riesgo cardiovascular (VEGF, Flt1, PCR, tPA, MCP-1, Interleuquinas -1, -8, y -10). Como marcador de aterosclerosis incipiente se midió el grosor de la íntima-media carotídea (GIC).

Diversos biomarcadores de estrés oxidativo (peróxidos, glutatión intracelular -GSH- y potencial de membrana mitocondrial -MMP-) se analizaron mediante citometría de flujo utilizando sondas específicas. Los niveles plasmáticos de óxido nítrico

(NO), nitrotirosina (N-Tyr) y capacidad antioxidante total (TAC), se cuantificaron utilizando kits específicos.

**RESULTADOS:** Como se ha descrito en estudios previos, se observó un incremento en los niveles de expresión de TF y PARs en monocitos de pacientes SAF, en conjunción con el aumento de VEGF, PCR, IL8 y tPA, y la reducción de IL10. Los niveles de iones peróxido y superóxido se observaron incrementados en monocitos y neutrófilos; por el contrario, los valores de GSH y el MMP se redujeron significativamente. A nivel plasmático se observó una reducción en la expresión de TAC, NO y N-Tyr. Los estudios de correlación (Pearson) demostraron que el MMP se hallaba negativamente correlacionado con la expresión TF, mientras que los niveles de peróxidos mostraron una correlación positiva con la expresión de dicho receptor. Los niveles de anti-cardiolipina (aPL) de isotipo IgG correlacionaron positivamente con los valores de TF y negativamente con los de GSH y MMP. Los niveles de peróxidos mostraron además una correlación positiva con los de otros marcadores de aterosclerosis (tPA y PCR). Los estudios de asociación (test de Mann-Whitney) demostraron una relación directa entre la presencia de un GIC patológico y el aumento de los niveles de peróxidos en monocitos y neutrófilos, en conjunción con el aumento en los niveles de expresión de TF, VEGF y PAR2. La ocurrencia de eventos trombóticos en los pacientes SAF se asoció también con marcadores de estrés oxidativo (MMP y GSH).

**CONCLUSIONES:** El estrés oxidativo podría considerarse un nexo patológico entre los anticuerpos anticardiolipina y el desarrollo de trombosis y aterosclerosis en pacientes SAF. Financiado por JA0246/2009, P08-CVI-04234 y PS09/01809.

## NEUROSARCOIDOSIS: A PROPÓSITO DE DOS CASOS

Luque Amado, Carolina; Muñoz Claros, Adelina; Gallardo Romero, Inmaculada; Ruz Zafra, Aurora; Barrón Ramos, Miguel Ángel; Grana Costa, Mariela; Ruíz Cantero, Alberto.  
Hospital de la Serranía.

**OBJETIVO:** Describir dos casos de neurosarcoidosis diagnosticados en nuestro hospital durante el año 2009.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Caso 1: Varón de 66 años, fumador con antecedentes de cardiopatía isquémica. Presenta fiebre sin foco, hepatoesplenomegalia valorada por ecografía, síndrome constitucional, pancitopenia e inmunodepresión con manifestación de infección por herpes zoster

y candidiasis. En analítica destaca FA de 228 UI/l y GGT entre 300-400 UI/l, calciuria y proteinuria aumentadas. Durante el ingreso se realizó serologías, cultivos, mantoux y estudio de inmunidad todos negativos. Biopsia de médula ósea normal. Además se realizó biopsia hepática en la que se observaron granulomas no caseificantes con Zhiel Niessen y cultivo de micobacterias negativo. Durante el ingreso el paciente comienza con ataxia y desorientación con LCR normal salvo proteinorraquia de 60 mg/dl y con cultivos y PCR viral negativas. Con las sospechas de sarcoidosis se realiza gammagrafía que mostraba marcado aumento de actividad inflamatoria en hígado, bazo y parénquima pulmonar bilateral, sin captación adenopática, y biopsia a transbronquial donde también se observan granulomas no caseificantes. Finalmente obtenemos unos niveles de ECA elevados (194 UI/l) que apoyan el diagnóstico. Tras iniciar tratamiento esteroideo el paciente evolucionó favorablemente.

Caso 2: Mujer de 68 años; diabética. Ingresada por pérdidas de peso, fiebre; pérdida de memoria, inestabilidad en la marcha y dudosas clonias de extremidades. Se realiza hemograma, bioquímica, radiografía de tórax, y serologías negativas. El LCR mostraba proteinorraquia. Se inició tratamiento empírico con aclovir sin mejoría. Posteriormente recibimos serología herpética y cultivo de micobacterias negativos. La RMN craneal mostraba atrofia corticosubcortical con hidrocefalia supratentorial y múltiples focos hiperintensos en sustancia blanca de probable origen microangiopático. Durante el ingreso la paciente desarrolló parálisis del VII par. Además se realizó TAC toracoabdominal en el que se observaron adenopatías peritraqueales, prevasculares y mesentéricas. En gammagrafía con galio se observó depósito patológico en hilios pulmonares y mediastino derecho. Se decide realización de mediastinoscopia para biopsia con resultado de inflamación granulomatosa no necrotizante, sugestiva de sarcoidosis. Los niveles de ECA fueron normales. Se inició tratamiento corticoideo con mala evolución clínica y finalmente fallecimiento de la paciente.

**CONCLUSIONES:** A pesar de que no existen estudios epidemiológicos, la sarcoidosis es una enfermedad poco frecuente. La neurosarcoidosis es una complicación atípica y poco frecuente (5%) de la sarcoidosis. En el 50 % de los pacientes con neurosarcoidosis la sintomatología neurológica está presente al diagnóstico como ocurre en uno de nuestros pacientes. Llama la atención el diagnóstico de dos casos de neurosarcoidosis durante el mismo año en un hospital comarcal.

## EFFECTO IN VIVO DE LA FLUVASTATINA SOBRE EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICA DE MONOCITOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Ruiz-Limon Patricia, Perez-Sanchez Carlos, Aguirre Zamorano M<sup>a</sup> Angeles, Carretero Prieto Rosario, Rodriguez-Ariza Antonio, Barbarroja Puerto Nuria, Villalba Montoro Jose Manuel, Collantes-Estevez Eduardo, Velasco Gimena Francisco, Khamashta MA, Cuadrado Lozano M<sup>a</sup> José, Lopez-Pedreria Rosario.  
Servicios de Reumatología y Unidad de Investigación, Hospital Reina Sofia-IMBIC. Córdoba.

**ANTECEDENTES:** Se han propuesto numerosos mecanismos para explicar los procesos protrombóticos/proinflamatorios asociados al síndrome antifosfolípido primario (SAF). La activación monocítica inducida por los anticuerpos antifosfolípido resulta de una compleja interacción entre numerosos efectores intracelulares, responsables últimos del desarrollo de trombosis en el SAF. El efecto anti-inflamatorio, anticoagulante, antiproliferativo e inmunoregulador de la estatinas ha estimulado su estudio como posible herramienta terapéutica en pacientes con SAF.

**OBJETIVO:** Identificar los cambios promovidos en el perfil de expresión génica de monocitos de pacientes con SAF en respuesta al tratamiento in vivo con Fluvastatina.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Veinte pacientes con SAF e historia previa de trombosis recibieron Fluvastatina (20 mg/día) durante un mes. Se obtuvieron muestras de sangre antes del tratamiento y al final del mismo. Los monocitos se purificaron a partir de células mononucleadas de sangre periférica, mediante depleción inmunomagnética de células no monocíticas. El ARN total se extrajo mediante el protocolo de TRI Reagent. Los perfiles de expresión génica fueron generados utilizando sondas marcadas obtenidas mediante retrotranscripción de RNA total de las células purificadas. El cDNA marcado se utilizó para hibridar con cDNA arrays. La plataforma utilizada fue la 'whole human genome Microarray 44K platform (Agilent G4112F). Para analizar las relaciones funcionales entre los genes expresados diferencialmente, utilizamos el software 'Ingenuity Pathways'. La validación de los datos obtenidos del microarray se llevó a cabo en 6 de los genes mediante análisis de qRT-PCR.

**RESULTADOS:** El estudio de microarray mostró que más de 250 genes sufrieron un cambio significativo (de al menos dos veces) en su perfil de expresión en monocitos de pacientes SAF en respuesta al tratamiento con Fluvastatina. Entre ellos,

un elevado número de genes codifica proteínas implicadas en enfermedad cardiovascular, inflamación y respuesta inmune (quimioquinas, interleuquinas y sus receptores, factores de transcripción, lectinas o receptores de inmunoglobulinas, etc). Las funciones celulares más directamente asociadas con dichos genes fueron: metabolismo lipídico, estrés oxidativo y señalización intracelular. El análisis de expresión mediante RT-PCR de diversos genes seleccionados entre los descritos (i.e. IL12R, CCR3, NKIRAS2, NR1, ARHGEF10 y GSTM5) en monocitos de 10 pacientes, permitió validar los resultados obtenidos.

**CONCLUSION:** Los datos del presente estudio sugieren que diversos aspectos de los efectos pleiotrópicos de las estatinas son regulados a nivel transcripcional. Los nuevos genes identificados podrían sumarse al desarrollo de estudios mecanísticos y de modalidades terapéuticas. Subvencionado por JA0246/2009, P08CVI 04234 y PS09/01809.

### CÓMO ESTRUCTURAR UNA CONSULTA DE ENFERMEADES SISTÉMICAS CON UN PROGRAMA INFORMÁTICO SIN SABER INFORMÁTICA

Cruz Caparrós, M<sup>a</sup> Gracia; Rivera Cívico, Francisco; Gracia Vitoria, Pedro Eugenio; Álvarez Moreno, M<sup>a</sup> Luisa.

Hospital de Poniente. El Ejido. Almería .

**OBJETIVO:** El objetivo de este estudio es describir una herramienta informática que, a través de un método lógico, nos permita estructurar nuestros conocimientos sobre los pacientes de una consulta monográfica de Enfermedades Sistémicas y obtener información en tiempo real, desde cualquier ordenador a través de internet y sin especiales conocimientos en Informática.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Para llevar a cabo el proyecto diseñamos un modelo en forma de árbol que nos permite estructurar los datos de los pacientes. Consiste en la configuración de varios niveles, cada uno definido por un conjunto de variables. El Nivel 1 o troncal contiene variables comunes a pacientes de medicina interna (edad, sexo, nacionalidad, etc.), el Nivel 2 está definido por variables propias de enfermedades autoinmunes (ANA, ENA, tratamientos), el Nivel 3, por variables propias para cada enfermedad autoinmune (criterios diagnósticos) y el Nivel 4 por variables específicas a subtipos de enfermedades. Con las dos primeras letras de cada nivel se constituye un nemotécnico (Nemo), que indicará las variables que

han de ser cargadas según diagnóstico. Una vez almacenados los datos, el programa nos permitirá obtener información mediante Filtros o transportar los datos para un análisis estadístico.

**RESULTADOS:** Realizando Filtros simples sobre 500 pacientes conocemos como el nº de casos diagnosticados por año desde 1996 ha crecido exponencialmente hasta el 2010. También, que utilizamos un total de 61 tratamientos con Biológicos (38 Etanercept, 15 Adalimumab, 6 Infliximab y 2 Rituximab) en 32 pacientes (19 Espondilitis anquilosante, 9 Artritis Reumatoide, 12 Artritis Psoriásica, 1 Dermatomiositis y 1 Behcet) y, con Filtros complejos, sabemos que en su mayoría han recibido previamente otros fármacos inmunomoduladores.

**CONCLUSIONES:** Mediante el uso de una herramienta informática estándar (ERP) hemos podido estructurar nuestros pacientes de una forma lógica, por grupos de patologías, de edad, de afectación de órganos o de tratamientos y realizar un análisis estadístico adecuado. En la práctica diaria nos aporta ayuda en el diagnóstico y seguimiento de cada caso mediante la comprobación de cumplimiento de criterios diagnósticos y la observación resumida de los datos de tratamiento.

### MUJER DE 50 AÑOS CON DOLOR TORÁCICO Y ASTENIA

Domingo Roa, Sara; Maldonado Úbeda, Cristina; Martínez Segura, Purificación.

C. H. Torrecárdenas.

**ANAMNESIS:** AP:Asma bronquial. Fibromialgia. Síndrome ansioso-depresivo. Púrpura trombocitopénica. Gripe A. Neumonía del LSI.Tto habitual: Seretide, Atrovent, Singulair, Dobupal, Amitriptilina. MC:Dolor torácico de características pleuríticas y tos escasa con expectoración mucopurulenta con hilos hemáticos, 37.7°C, astenia importante. Tras tratamiento corticoideo, aparece disnea de mínimos esfuerzos. EF: BEG. COC. Taquipneica en reposo, buena tolerancia al decúbito. Bien hidratada, cianosis distal. ACR: rítmica sin soplos. Sibilantes espiratorios bilaterales y crepitantes bibasales más audibles y secos en base izquierda. Resto de exploración sin hallazgos significativos.

**P. COMPLEMENTARIAS:** Hematimetría, bioquímica y Dímero D normales. Rx de tórax: Infiltrado pulmonar derecho. ECG: RS a 96 lpm, BRD. GSA: pO2 78 mmHg, pCO2 34 mmHg, Sat.O2 96%.

**EVOLUCIÓN:** Ingresa en Neumología donde se amplía el estudio: autoinmunidad, antigenuria, serología y hemocultivos negativos, rx tórax con infiltrado alveolar bibasal y pérdida de volumen en

LID, TAC torácico: pequeñas adenopatías subcentimétricas a nivel perivascular, agrupadas, engrosamiento de tejido linfóideo peribronquial hiliar bilateral, infiltrado en vidrio deslustrado bilateral y difuso, atelectasia laminar en LSD, región lingular y ambos LI con condensación-atelectasia subpleural bibasal, ecocardiografía normal. Evolución favorable con respuesta al tratamiento antibiótico y esteroideo sistémico, con resolución del infiltrado alveolar previo. Se procede al alta. Vuelve a ingresar con fiebre, cefalea, expectoración ocasional verdosa con hilos hemáticos, insuficiencia respiratoria e infiltrados intersticio-alveolares en llingula, LII y parcheados alveolares en LID. Se le repiten todas las p.complementarias y además: TAC-AR tórax: pequeñas adenopatías en espacio prevascular y paratraqueales subcentimétricas, extenso, bilateral y difuso infiltrado en vidrio deslustrado, algunas pequeñas áreas de condensación subpleural y atelectasia segmentaria a nivel lingular. Broncoscopia normal. BAL: predominio linfocitario. BAS: cambios celulares reactivos no específicos asociados a inflamación. PFR: Síndrome ventilatorio mixto de predominio restrictivo y carácter ligero-moderado con afectación grave de la difusión. Se diagnostica de enfermedad pulmonar intersticial difusa en estudio. Se traslada a Cirugía Torácica del H. Virgen de las Nieves para realización de biopsia pulmonar (video-toroscopia), donde se hallan granulomas no caseificantes sugerentes de Sarcoidosis pulmonar. Ingresa en Neumología, diagnosticándose definitivamente de SARCOIDOSIS ESTADIO III.

### MOTIVO DE INGRESO DE PACIENTES CON ENFERMEADES SISTEMICAS EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA DE UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

C. González Pulido, E. Chinchilla Palomares, R. González León, E. Montero Mateos, A. León Guisado, F. García Hernández, M. Castillo Palma, J. Sánchez Román.

Hospital Virgen del Rocío.

Análisis de los cambios en los motivos de ingreso registrados en una Base de Datos en una Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar (Servicio de Medicina Interna) desde Enero del 2000 a Mayo del 2010. Se analizaron 6505 ingresos correspondientes a 4360 pacientes y se dividieron en tres grupos. Uno correspondientes a pacientes con sospecha o enfermedad sistémica (EESS) confirmada, otro con hipertensión pulmonar sin EESS y otro con enfermedades habituales de MI. Se analizó el

grupo con EESS y se constató que las patologías más frecuentes fueron lupus eritematoso sistémico seguido de esclerodermia y que hasta 2005 el motivo más frecuente de ingreso fue recibir tratamiento (prostanoides e inmunosupresores) y desde 2005 a 2010 fue por reagudización de la patología base, con disminución del número de ingresos por persona en un 50% (de 4 ingresos/persona a 2 ingresos/persona) debido al avance de las nuevas terapias biológicas y a la instauración de un Hospital de Día donde se administran fármacos biológicos e inmunosupresores a paciente clínicamente estables con lo que se redujo el gasto por ingreso y se aumentó la disponibilidad de camas en un área especializada en patologías autoinmunes.

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO POSTDERMATOMIOSITIS. UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE

González Doce, Víctor. Michan Doña, Alfredo. Hueso Monge, Sara. Jiménez Arjona, Josefa. Hospital General de Jerez de la Frontera.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** Describir las características clínicas, analíticas y anatomopatológicas de un caso de lupus eritematoso sistémico que aparece en una paciente con dermatomiositis en remisión.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Presentamos el caso de una paciente de 37 años de edad, diagnosticada 17 años atrás de dermatomiositis idiopática, en base a lesiones dérmicas clásicas con biopsia compatible, elevación de enzimas musculares, ANA y anti Jo-1 positivos, que había recibido tratamiento con bolos de prednisona y de ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina y metotrexate, en remisión desde hacía 5 años.

Hace un año aparecieron marcada astenia asociada a nuevas lesiones dérmicas en zonas expuestas a la luz, cuya biopsia fue concordante con lupus eritematoso; se objetivó además elevación progresiva de la presión arterial, microhematuria y proteinuria en rango nefrótico con función renal conservada, solicitándose estudio de autoinmunidad y realizándose posteriormente biopsia renal.

**RESULTADOS:** El estudio de autoinmunidad mostró hipocomplementemia, ANA positivos a título 1/650 con patrón homogéneo nucleolar, anti-DNA y anti-Ro 52 y 60 positivos, con ENA y ANCA negativos. La biopsia renal se informó como glomerulonefritis mesangial pura, superponible a nefropatía lúpica clase II (OMS) con grado de actividad 0-1 y grado de cronicidad 1-2. Se inició tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina, prednisona 30 mg al día y micofenolato

mofetilo 1g al día. Con mejoría de las lesiones dérmicas, persiste la proteinuria en rango nefrótico.

**CONCLUSIONES:** La dermatomiositis se incluye dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas, y se caracteriza por presentar lesiones cutáneas características, que en muchas ocasiones preceden o son concomitantes a la miositis. La dermatomiositis puede superponerse con otras enfermedades del tejido conectivo, particularmente esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren, si bien es muy infrecuente la asociación como el caso aquí descrito.

### SARCOIDOSIS SISTÉMICA CON AFECTACIÓN PULMONAR ALVEOLÍTICA Y ARTICULAR RESISTENTE A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Vázquez García, Irene; Muñoz Beamud, Francisco; Villalobos Carabante, Yolanda; Martín Suarez, Ignacio. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

**OBJETIVO:** Descripción de un caso de sarcoidosis con afectación pulmonar alveolar y articular refractaria a tratamiento convencional inmunosupresor y respuesta favorable a infliximab.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisó la historia clínica del paciente registrando parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio contemplando el grado de actividad inflamatoria sistémica y los tratamientos empleados.

**RESULTADO:** Mujer de 58 años, sin antecedentes de interés, con diagnóstico de sarcoidosis pulmonar desde 2006 en base a clínica de tos seca persistente y patrón micronodular diseminado con adenopatías hiliares bilaterales. Hallazgos en TAC de tórax y biopsia ganglionar cervical compatibles con sarcoidosis pulmonar nodular y granulomas no necrotizantes. Evolución tórpida bajo tratamiento esteroideo con persistencia de tos y aparición de clínica articular inflamatoria de distribución en tobillos, codos y metatarsofalángicas. Dentro de los parámetros analíticos ECA elevada de 72,10 U/L. Se comienza tratamiento con metotrexate 7,5mg/24h y prednisona a dosis inicial de 20mg/24h y reducción a dosis de mantenimiento de 15mg/24h, con mejoría parcial articular, normalización de la ECA e irregular control de la clínica respiratoria, con episodios de tos seca y broncoespasmo. En siguientes revisiones se aumenta la dosis de metotrexate a 17,5 mg/24h y se añade salazopirina en dosis de 1 gr/24h para control de la clínica respiratoria y articular, respectivamente. Tras dos años de evolución con estabilidad de la

afectación pulmonar precisa la adición de adalimumab a dosis de 40mg subcutáneo cada dos semanas inicialmente, y posteriormente semanal, por rebrote de la clínica articular a pesar de dosis plenas de metotrexate y salazopirina. Tras varios meses de mejoría articular con adalimumab, la paciente ingresa por brote pulmonar que mejora con esteroides y se aprecia en la radiografía de tórax infiltrado alveolar pseudonodular, parcheado y difuso y ECA de 97 U/L. Se inicia tratamiento con infliximab 400mg/24h y butazolidina 400mg/24h con mejoría clínica y radiológica y permaneciendo asintomática desde entonces.

**CONCLUSIONES:** Bajo nuestra experiencia el empleo de infliximab en pacientes con sarcoidosis pulmonar resistente a tratamientos convencionales es efectivo en el control de la enfermedad y en sus efectos secundarios.

### DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: PREVALENCIA Y FACTORES RELACIONADOS

García Morales, Marta<sup>1</sup>; Peralta Ramírez, María Isabel<sup>2</sup>; Moreno Higuera, Manuela<sup>1</sup>; Anguita Santos Francisco<sup>1</sup>; Camps García, María Teresa<sup>3</sup>; Navarrete, Nuria<sup>4</sup>; Ríos Fernández, Raquel<sup>1</sup>; Callejas Rubio, José Luis<sup>1</sup>; Ortego Centeno, Norberto<sup>1</sup>.

1. Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. 2. Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Facultad de Psicología, Universidad Granada. 3. Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Carlos Haya, Málaga. 4. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

**OBJETIVOS:** Estudiar distintos aspectos de la sexualidad en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES), compararlos con los de mujeres sanas y evaluar variables potencialmente responsables de la posible afectación, tales como los años de evolución, el grado de actividad y el daño crónico de la enfermedad.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se han incluido 51 mujeres entre los 18 y los 65 años de edad diagnosticadas de LES según los criterios de la ACR de 1997 y 51 mujeres sanas. La presencia de disfunción sexual se ha estudiado utilizando el cuestionario "FSM" que permite valorar 10 aspectos diferentes de la sexualidad, desde la fase de deseo hasta el grado final de satisfacción. La actividad y el daño crónico del LES se han medido mediante SLEDAI y SLICC respectivamente.

**RESULTADOS:** No hubo diferencias significativas en la edad media de las pacientes y controles (38,6 vs 35,2 años). De forma global, el 26,8% de las mujeres con LES estaban insatisfechas con su sexualidad en general al igual que el 17% de las mujeres sanas ( $p \leq 0,265$ ). La prevalencia de disfunción sexual fue muy alta en las pacientes con LES y significativamente mayor en la práctica totalidad de los aspectos estudiados: a) fase de deseo (41,9% vs 10,4%;  $p < 0,001$ ); b) fase de excitación (27,9% vs 8,3%;  $p < 0,014$ ); c) fase de lubricación (44,2% vs 4,3%;  $p < 0,001$ ); d) fase de orgasmo (26,2% vs 4,3%;  $p < 0,003$ ); e) capacidad de disfrutar (24,4% vs 2,1%;  $p \leq 0,002$ ). Cuando se estudiaron las variables del LES potencialmente relacionadas con la presencia de alguna disfunción sexual, el tiempo de evolución de la enfermedad y el daño crónico fueron los principales factores asociados. No se observó correlación significativa con el índice SLEDAI.

**CONCLUSIONES:** - La prevalencia de insatisfacción sexual entre las pacientes con LES es muy elevada.

- La prevalencia de alteraciones en los distintos aspectos de la sexualidad en las pacientes con LES es significativamente mayor que en los controles.

- El tiempo de evolución de la enfermedad y el daño crónico medido por SLICC son los principales factores clínicos del LES relacionados.

### ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE BEHCET

García Morales M, Callejas Rubio JL, Husein-EIAH-med H\*, Arias S\*, García Serrano JL\*\*, Domínguez I\*\*, Fernández-Pugnaire MA\*, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N.

Unidad de Enfermedades Sistémicas, \*Servicio Dermatología, \*\*Servicio de Oftalmología. Hospital San Cecilio. Granada.

La enfermedad de Behçet (EB) puede presentar manifestaciones clínicas graves, como la afectación oftalmológica, o menos graves pero muy invalidantes desde el punto de vista de la calidad de vida, que pueden ser difíciles de controlar con tratamiento convencional. En estos casos, el tratamiento con anti-TNF-alfa puede ser una alternativa.

**OBJETIVOS:** Evaluar la respuesta al tratamiento con adalimumab en pacientes con EB

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo de 11 pacientes con criterios de EB seguidos en nuestra Unidad a los que se ha administrado adalimumab. Se elaboró un protocolo de recogida de datos para variables epidemiológicas y clínicas. En los pacientes con afectación oftalmológica se va-

loró la AV, la localización de la uveítis atendiendo a la clasificación del grupo internacional para el estudio de las uveítis (IUSG) y su actividad por criterios SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group.

**RESULTADOS:** 11 pacientes (8 mujeres y 3 varones) con edad media de 31,8 años (28-60). El HLA-B51 fue positivo en 3/13 (20%). La manifestación clínica principal que motivó el uso de adalimumab fue la afectación oftalmológica en 5 casos, la afectación cutáneo-mucosa en otros 5 (incluyendo 2 pacientes con fístulas perianales y una vasculitis cutánea) y la afectación del SNP en el caso restante. Antes de iniciar tratamiento con adalimumab todos recibían corticoides, con una dosis media de prednisona de 7,5 mg/día; la dosis media de metotrexate inicial fue de 17,5 mg/semana. La respuesta fue favorable en todos los casos con afectación mucocutánea, con mejoría de la AV y de la puntuación SUN al final del seguimiento en los pacientes con afectación oftalmológica. Sólo 6 pacientes continuaron tratamiento con corticoides, con una dosis media de 5 mg; la dosis media de metotrexate al final del seguimiento fue de 7,5 mg/semana. No hubo efectos secundarios con su administración salvo en 2 casos, uno que desarrolló una urticaria-angioedema a las 16 semanas y otro que refería cuadro pseudogripal que motivó su suspensión en ambos casos.

**CONCLUSIONES:** Adalimumab es una alternativa eficaz para el control de la actividad de la EB, permitiendo además un "ahorro" significativo en el uso de corticoides y en la dosis de metotrexate empleada. Adalimumab es un fármaco, en general, bien tolerado.

### OMALIZUMAB Y CHURG-STRAUSS

González Nieto JA, García Morales M, Moreno Higuerras M, Callejas Rubio JL, Sánchez Rico D, Anguita Santos F, Fernández Roldan C, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N.

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

El síndrome de Churg-Strauss (CSS) es una vasculitis de pequeño, de etiología desconocida aunque con aspectos tanto alérgicos como autoinmunes. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE aprobado para el tratamiento del asma moderado-grave persistente. Recientemente se han publicado casos de CSS en relación con omalizumab, si bien se desconoce si la relación es causal o consecuencia del descenso/suspensión de la toma de esteroides inhalados y/o sistémicos. Presentamos el caso clínico de un pa-

ciente con un CSS al que se administró omalizumab y su evolución clínica posterior.

**PACIENTE:** Varón de 64 años de edad, diagnosticado en otro centro en 2002 de CSS al presentar asma bronquial, marcada eosinofilia (24%, 2600 eosinófilos/mm<sup>3</sup>), poliposis nasal, infiltrados pulmonares bilaterales y lesiones cutáneas con biopsia compatible. Se inició tratamiento con corticoides sistémicos y ciclosporina A con muy buena evolución persistiendo la sintomatología derivada de su asma que requirió para su control de altas dosis de inhaladores y corticoides orales en tandas descendentes, sin poder llegar a suspenderlos. Acudió a Urgencias de nuestro Hospital por crisis de asma, sin datos de actividad de la vasculitis y sin infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. Se remitió a nuestra Consulta tras estabilización clínica. Dada la corticodependencia y las numerosas crisis de asma se decidió administrar omalizumab. La evolución clínica posterior ha sido muy favorable, habiéndose suspendido el tratamiento con corticoides, sin que hayan aparecido brotes de sus vasculitis durante 18 meses de seguimiento.

**DISCUSIÓN:** La relación entre fármacos específicos para el asma como los antileucotrienos y el omalizumab y el posible desarrollo de CSS ha sido comunicada en la literatura médica en los últimos años. Si esta relación es causal o es consecuencia del lógico descenso en la dosis de corticoides en los pacientes con asma corticodependiente es motivo de debate. En el caso que presentamos no observamos ningún dato de actividad de la vasculitis durante el seguimiento tras suspender el tratamiento corticoideo. Omalizumab puede ser una alternativa terapéutica para el control del asma en pacientes con CSS con una estrecha vigilancia sobre la aparición de datos de actividad de la vasculitis.

### HIPERTENSION PULMONAR EN SARCOIDOSIS: NO TODO ES FIBROSIS PULMONAR

Sánchez Rico D, González Nieto JA, García Morales M, Moreno Higuerras M, Callejas Rubio JL, Moreno Escobar E\*, Martín de la Fuente P\*, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N.

Unidad de Enfermedades Sistémicas, \*Servicio de Cardiología.

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación conocida de la sarcoidosis. Suele ocurrir en casos con afectación pulmonar avanzada. La fisiopatología es compleja y se incluye en el grupo V de Dana Point (DP). No obstante, podría englobarse en cualquiera de los otros 4 grupos, siendo este un aspecto fundamental a la hora del tratamiento. Pre-

sentamos el caso de un paciente con sarcoidosis pulmonar (SP) que desarrolló HP, inicialmente con datos que podrían sugerir una etiología del grupo II o III de DP y que finalmente se diagnosticó de una HP precapilar. Paciente de 71 años, con antecedentes de cardiopatía hipertensiva y FA crónica anticoagulada. Por un episodio de hemoptisis fue diagnosticado en Neumología de SP por mediastinoscopia al presentar en TACAR adenopatías mediastínicas con infiltrado intersticial pulmonar. Durante su seguimiento desarrolló clínica de insuficiencia cardíaca derecha. En ecocardiograma destacaba leve hipertrofia VI, FE conservada, disfunción VD moderada, con IT y PSAP de 85mmHg. Se inició tratamiento con IECAs, antagonistas del Ca y diuréticos. Con posterioridad ingresó repetidamente en los Servicios de Neumología y M. Interna con diagnósticos de insuficiencia cardíaca, cor pulmonale, e HP. Se remitió a nuestra Consulta para estudio, destacando: TACAR: adenopatías mediastínicas y leve intersticio pulmonar; Gamma Galio: normal; PFR: marcada caída de DLCO y KCO, leve caída de volúmenes pulmonares. Ecocardiografía: PSAP 90mmHg, disfunción VD severa, TAPSE de 10mm, í. excentricidad de 1,34 y derrame pericárdico ligero. Cateterismo cardíaco derecho: PAPm de 45mmHg, PCP de 14mmHg, RVP de 8,8 UW y GC de 3,4l/m. Con diagnóstico de HP precapilar asociada a sarcoidosis se añadió bosentan al tratamiento. La sarcoidosis puede producir HP por múltiples mecanismos destacando como los más probables la afectación pulmonar o la disfunción ventricular izquierda. Se ha descrito además, un aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica (grupo IV de DP). No obstante, la sarcoidosis puede producir HP independiente de estos factores, por una vasculopatía sarcoidea intrínseca. El conocimiento de esta entidad puede tener gran interés desde el punto de vista del tratamiento. En el caso que presentamos el CCD fue compatible con una HAP precapilar, desproporcionada al grado de intersticio. Aunque la evidencia respecto al tratamiento en estos casos es escasa, la idea es manejarla con tratamiento vasodilatador específico. En nuestro caso se inició tratamiento con bosentan con una buena respuesta clínica.

### EXPERIENCIA EN ENFERMEDAD DE BEHÇET CON AFECTACIÓN OCULAR EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS: DESCRIPCIÓN DE 14 CASOS

Cachay Osorio, Hortensia; Páez Rubio, Inmaculada; Muñoz Beamud, Francisco; Díaz Rodríguez, Eusebio;

Martín Suárez, Ignacio.  
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

**OBJETIVOS:** Describir la experiencia clínica acumulada en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Behçet y manifestaciones oculares, intentando definir consideraciones pronósticas relacionadas con éstas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Fueron revisadas las historias clínicas de 34 pacientes con enfermedad de Behçet según los criterios del International Study Group de 1990 seguidos en una consulta de enfermedades autoinmunes de un hospital de segundo nivel y se seleccionaron aquellos que habían desarrollado manifestaciones oculares durante el curso de la enfermedad. Se registraron datos epidemiológicos, tipo, localización y curso de la manifestación ocular, tratamientos empleados, respuesta clínica y recurrencias. Especial atención se prestó a la posible asociación de HLA-B51 y peor pronóstico ocular. Se aplicó una estadística descriptiva simple para mostrar los datos encontrados.

**RESULTADOS:** Un total de 14 pacientes (40%), distribuidos en 8 mujeres y 6 hombres, con una edad media de 49,28 años (rango 22-61 años), presentaron algún tipo de manifestación ocular a lo largo del seguimiento. La duración media desde el diagnóstico de la enfermedad sistémica hasta el desarrollo de síntomas oculares fue de 22,1 meses (rango 2-108 meses) en 10 pacientes; 2 pacientes los presentaron al momento del diagnóstico y tan sólo en un paciente (7,1%) fue la manifestación inicial de la enfermedad. No se dispuso de ese dato en un caso. La manifestación ocular más frecuente fue la uveítis con 12 pacientes (85,7%). Los dos pacientes restantes fueron diagnosticados de epiescleritis nodular y queratitis, respectivamente. La agudeza visual al diagnóstico en 12 pacientes de los que dispusimos de datos fue 0,61 por término medio (rango 0,2-1) en el ojo más afectado. Dentro de las uveítis la localización más frecuente y al mismo tiempo la más grave fue la de polo posterior ocular (58,3% casos) comprendiendo 4 casos de panuveítis y 3 de uveítis posterior, presentando vitritis (4 pacientes), vasculitis retiniana (6 pacientes) y edema macular (4 pacientes) como lesiones principales; los casos más graves correspondieron a dos varones. La afectación de polo anterior ocular se distribuyó en 3 casos de uveítis anterior (25% casos) y dos casos de pars planitis (16,6%) que evolucionaron más tarde a afectación posterior. En 10 pacientes (83%) la afectación fue bilateral, con inicio unilateral en 4 de ellos. El curso de las manifestaciones oculares en conjunto fue crónico en 7 pacientes (50%); un paciente se per-

dió del seguimiento en consulta. El patrón de presentación más común fue la uveítis posterior bilateral de curso crónico (6 pacientes). Los tratamientos más empleados fueron: corticoides tópicos en 7 pacientes (50%), preferentemente en casos de uveítis anterior aguda; prednisona oral en dosis máximas de 30 mg/día con reducción a dosis de mantenimiento entre 5-10 mg/día por término medio en 12 pacientes (85,7%); y ciclos porina, empleada en 7 pacientes (50%) en dosis de 100-400 mg/día para control de los casos de afectación posterior. Otros inmunosupresores empleados en base a recurrencias y empeoramiento de la agudeza visual fueron azatioprina (3 casos) y micofenolato (1 caso). Un paciente precisó del empleo de infliximab a dosis de 5 mg/Kg peso por curso clínico refractario a los inmunosupresores convencionales con rápido control de los síntomas y disminución en la frecuencia de las recidivas. Tan sólo 5 pacientes alcanzaron remisión completa de los síntomas oculares, característicamente con afectación de polo anterior; el resto mantuvo un curso recurrente-remitente. Diez pacientes (83%) presentaron al menos una recurrencia durante su seguimiento, siendo la frecuencia por término medio de 4,6 episodios (rango 1-16). No se registraron efectos adversos ni infecciones graves. Como complicaciones se detectaron 3 casos de cataratas inducidas por el tratamiento corticoideo, una sinequias posterior y un caso grave de perforación ocular en sendos pacientes con uveítis aguda. En nuestra corta serie tan sólo 3 pacientes, 2 mujeres y 1 hombre, presentaron HLA-B51 positivo; en los tres casos se asoció a la presencia de uveítis posterior con fenómenos trombóticos y vasculíticos retinianos así como edema macular, con frecuentes recurrencias.

**CONCLUSIONES:** bajo nuestra experiencia, la afectación ocular en la enfermedad de Behçet muestra ligeras diferencias respecto a las series descritas más extensas, con aparición más tardía de la clínica ocular y mayor afectación y tendencia a más gravedad por afectación de polo posterior en mujeres. Como marcador pronóstico desfavorable destaca la afectación de polo posterior. El HLA-B51 podría ser, asimismo, un marcador pronóstico desfavorable, no obstante, son necesarios estudios con mayor número de pacientes para aclarar tal extremo.

### TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA COTIDIANA

Ríos Fernández, Raquel; López Paredes, Cristina; Domingo Serrano, Félix; González Nieto, Jose Antonio;

Sánchez Rico, David; Anguita Santos, Francisco; Callejas Rubio, Jose-Luis; Ortego Centeno, Norberto. Hospital Universitario San Cecilio.

**INTRODUCCIÓN:** El ácido zoledrónico (AZ) es un bifosfonato iv que se administra una vez al año. Aparte de la comodidad de su administración, se ha mostrado en ensayos clínicos que una infusión anual reduce las fracturas postmenopáusicas y por corticoides.

El objetivo de este trabajo es valorar la tolerancia y efectividad del tratamiento con AZ en condiciones de la práctica clínica habitual, en una serie de pacientes con enfermedades autoinmunes.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, revisando las historias clínicas de los pacientes con osteopenia/osteoporosis (OP/OTP) de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, para identificar aquellos pacientes que habían sido tratados con AZ. Se recogieron las siguientes variables clínicas y de la densitometría ósea.

**RESULTADOS:** En total 27 pacientes recibieron tratamiento con AZ. El 88.9% eran mujeres, con una media de edad de 62.6+9.9 años. El 44.4% tenían una esclerodermia, un 18.5% un LES, un 18.5% vasculitis y un 18.5% tenían otros diagnósticos. Cinco pacientes tenían antecedentes de fractura. Los motivos de administración fue la polimedición o las alteraciones esofágicas en los pacientes con esclerodermia. El 70.4% de los pacientes tomaban calcio y vitamina D y un 40.7% habían o estaban en tratamiento con esteroides. Un 18.5% habían recibido tratamiento previo con bifosfonatos orales y un 3.7% con teriparatida. El 3.7% de los pacientes recibieron 4 dosis, 29.6% 3 dosis, 59.3% dos dosis y 7.4% una dosis. El tratamiento fue bien tolerado en todos los pacientes menos en uno por S. pseudogripal. El total de los pacientes pasó de tener una media del T score de columna lumbar de -2.19+1.09 a un T score tras el tratamiento de -1.5+1.57 (p=0,064). En cambio la media del T score basal del cuello de fémur que era de -1.68+0.887 pasó a ser de -1.91+0.99 tras el tratamiento (p=0.137). Analizando las distintas subpoblaciones se observó que los pacientes en tratamiento con corticoides la CL pasó de tener una media de Tscore inicial de -1.55+1.1 a un Tscore de 0.17+3.4 (p=0,198) y en CF se pasó a tener una media de Tscore de -1.29+1 a un T score de -1.21+0.78 (p=0,752).

**CONCLUSIONES:** La ganancia de masa ósea en condiciones de la práctica clínica cotidiana parece más moderada que la observada en los ensayos clínicos y parece limitarse fundamentalmente a CL.

## ENFERMEDAD DE KIKUCHI-FUJIMOTO EN PACIENTE CON DEBUT DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Hueso Monge S.<sup>1</sup>, Menor Almagro R.<sup>2</sup>, Michán Doña A.<sup>1</sup>, Jimenez Arjona J.<sup>1</sup>

1. Servicio de Medicina Interna. 2. Sección de Reumatología, Hospital de Jerez

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) es una patología autolimitada que afecta a adultos jóvenes, principalmente mujeres, caracterizada por adenopatía cervical dolorosa con fiebre y diagnóstico de confirmación mediante estudio histológico. Su etiopatogenia es desconocida aunque se han descrito asociaciones a infecciones y enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Presentamos un caso de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto asociada a LES en el debut de la enfermedad.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 43 años, en seguimiento desde los 27 años por Síndrome de Sjögren Primario y púrpura hipergammaglobulinémica. Hace 3 años ingresó por síndrome febril prolongado (T<sup>3</sup> 38-8°C) y adenopatías inguinales y laterocervicales, diagnosticándose de LES en base a bicitopenia, aftas orales, fotosensibilidad, artralgias-artritis, con ANA patrón moteado 1/640 y anti-DNA ELISA positivo. La analítica presentó VSG persistentemente elevada, anti La, ribosomas y Ro 52 y 60 positivos, anticuerpos antifosfolípidos negativos, C3 60 mg/dl y C4 8 mg/dl. Las serologías para VEB, CMV, VHB, VHC, toxoplasma, salmonella y sífilis resultaron negativas.

En TAC de cuello, tórax y abdomen se observaron ganglios de más de 1 cm en ambas cadenas carotídeas y supraclavicular, adenopatías adyacentes a carótida yugular izquierda y mediastino, con adenopatías en área retrocural derecha y en región inguinal.

El estudio anatomopatológico de la biopsia de la adenopatía inguinal se informó como linfadenitis necrotizante histiocítica de Kikuchi-Fujimoto. Tras tratamiento con Deflazacort 1 mg/kg/día y descenso de pauta progresivo e Hidroxicloroquina remite la fiebre y las adenopatías, con persistencia de las manifestaciones clínicas y biológicas de LES, permaneciendo en revisión actual en consultas externas de Medicina Interna y Reumatología.

**COMENTARIOS:** Entre los diagnósticos diferenciales de las adenopatías laterocervicales debemos incluir la linfadenitis necrotizante aparecida en el LES, procesos bacterianos y proliferaciones malignas de tipo histiocítico (LNH). Si bien

la evolución de la enfermedad es hacia la resolución espontánea, en aquellos casos asociados a LES, precediendo o coincidiendo en su inicio, el tratamiento de la conectivopatía será determinante en la evolución de las lesiones adenopáticas. Las asociación de LKF y LES está descrita en distintas revisiones de casos y el seguimiento clínico y analítico permitirán establecer mejor la prevalencia de esta asociación, o si se trata de una manifestación de la propia enfermedad autoinmune.

## UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DE BOLSILLO EN LA VALORACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Barnosi Marín, A; Cervantes Bonet, B; López Palmero, S; López Lloret, G; León Ruiz L, López Martínez, G. Hospital Torrecárdenas.

**OBJETIVO:** El objetivo primario de este estudio es conocer la utilidad de un dispositivo de ecocardiografía de bolsillo, con Doppler Color, en la valoración de la hipertensión pulmonar, y contrastar los hallazgos obtenidos con la ecocardiografía convencional transtorácica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se han realizado estudios de ecografía transtorácica a 15 pacientes con Hipertensión Pulmonar, utilizando un dispositivo de ecografía portátil de bolsillo, que dispone de Doppler Color, (V,Scan GE). Se han incluido en el mismo, pacientes con hipertensión pulmonar conocida. Los pacientes disponían de un estudio de ecocardiografía previo convencional, con el que se ha comparado, para valorar la validez en la exploración.

Se evaluó el tamaño auricular (AD) y ventricular derecho (VD), hipertrofia ventricular derecha (HVD) disfunción valvular (DV), área de regurgitación tricúspideas (ART), desplazamiento del anillo tricúspideo (DAT), movimiento paradójico del tabique interventricular (MPTIV) y distensión en vena cava inferior (DVCI). La estimación visual y cuantitativa, se ha realizado mediante el Software Gateway de GE que acompaña al dispositivo.

La medición del TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo) se ha realizado en proyección bidimensional, con el Software Gateway GE. La comparación entre ambas técnicas diagnósticas (Ecografía de bolsillo vs Ecografía convencional) se ha realizado valorando el nivel de concordancia, con el índice Kappa de Cohen (K) y el coeficiente de correlación de Pearson (CP). El análisis de los datos se ha hecho con el paquete estadístico SPSS 19.

**RESULTADOS:** La muestra estudiada está constituida por un total de 10 mujeres (86,7%) y 5 varones (13,3%), con una edad media de 40,2 años (desv. tip 12,2). Los niveles de concordancia encontrados para el MPTIV: Kappa 0,72 ( $p < 0,05$ ); para la DVCI, Kappa 0,80 % ( $p < 0,05$ ); HVD, Kappa 0,62 ( $p < 0,05$ ); Tamaño AD: CP (0,82), ( $p < 0,01$ ); ÁRT: CP (0,73), ( $p < 0,05$ ) y DAT: CP (0,76), ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** -La ecografía de bolsillo puede ser útil como prueba de cribado en la valoración de hipertensión pulmonar en población de riesgo. Puede detectar signos ecocardiográficos indirectos sugerentes de hipertensión pulmonar. -A pesar de sus limitaciones, en relación a la ecocardiografía convencional, la ecocardiografía de bolsillo puede ayudar a mejorar el diagnóstico precoz de la HAP.

### PANCREATITIS AUTOINMUNE COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE LES. A PROPÓSITO DE UN CASO

Villalobos Carabante, Yolanda; Vázquez García, Irene; Quattino, Silvia; Martín Suárez, Ignacio. Hospital Juan Ramón Jiménez.

**OBJETIVO:** Presentar un debut atípico de LES.

**MÉTODO:** Descripción de un caso de nuestra consulta y revisión de la literatura.

**RESULTADO:** Mujer de 14 años que desde los 9 años presenta episodios recidivantes de pancreatitis, sin objetivar causa tóxico-metabólica, mecánica, congénita o malformativa por repetidas pruebas de imagen (TAC, RMN, Colangio-RM y CPRE).

En Mayo de 2008 ingresa con clínica de focalidad neurológica. En RMN cerebral, se pone de manifiesto lesiones compatibles con síndrome desmielinizante de sustancia blanca bilateral.

Un año después, reingresa por nuevo episodio de pancreatitis. A la exploración sólo destaca TA 150/80 mmHg.

En pruebas complementarias: VSG 30, TG 238 mg/dl. Fermentos pancreáticos elevados, Ac antitransglutaminasa IgA elevados, Ac anti-anhidrasa carbónica I y II positivos, Ac B2GP1 >100 EU/ml, proteinuria de 485 mg/24 horas.

Estudio de autoinmunidad: ANA positivos a títulos altos (1/320) con patrón homogéneo, Ac anticardiolipina IgG > 100 UMPL/ml, IgM normal. Anti DNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, AMA, ASMA y FR negativos.

Se diagnóstica de pancreatitis crónica recidivante de etiología autoinmune, lupus eritemato-

so sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF) asociado con manifestaciones neurológicas, y enfermedad celíaca.

En relación a la aparición de hipertensión y proteinuria, se consideró el diagnóstico diferencial entre glomerulopatía trombótica por SAF, versus nefropatía lúpica. Se solicitó eco-doppler de arterias renales que no mostró alteraciones trombóticas.

Se inicia tratamiento con dieta exenta de gluten, enalapril 20 mg, prednisona oral, 60 mg iv en dosis única, seguido de prednisona 40 mg oral diario y reducción hasta dosis de mantenimiento; micofenolato 250 mg/12 h y anticoagulación, con excelente respuesta al mismo. Se normalizó el sedimento de orina, lo cual va a favor del diagnóstico de glomerulopatía trombótica por SAF, y se ha mantenido asintomática hasta la fecha, sin nuevos episodios de pancreatitis.

**CONCLUSIÓN:** En relación con el LES, la afectación del páncreas es muy poco frecuente. Se asocia con mayor frecuencia a LES activo, y con mayor tasa de mortalidad y complicaciones. El tratamiento con esteroides o azatioprina mejora significativamente el pronóstico, por lo que es muy importante la sospecha clínica y el diagnóstico precoz.

### UVEÍTIS COMO INDICACIÓN PRIMARIA DE FÁRMACOS ANTI-TNF EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Páez Rubio, Inmaculada; Cachay Osorio, Hortencia; Muñoz Beamud, Francisco; Díaz Rodríguez, Eusebio; Martín Suárez, Ignacio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**OBJETIVOS:** Describir nuestra experiencia en pacientes con uveítis inflamatorias no infecciosas afectos de enfermedades autoinmunes sistémicas que son tratados con fármacos anti-TNF por uveítis refractaria a tratamiento inmunosupresor convencional.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se revisaron las historias clínicas de pacientes evaluados de manera conjunta por los servicios de oftalmología y reumatología-medicina interna y se seleccionaron aquellos casos con uveítis refractarias que precisaron de la adición de un fármaco anti-TNF para el control de los síntomas. Se anotaron datos epidemiológicos, enfermedad sistémica de base, tipo, localización y curso de la uveítis, tratamientos previos empleados, respuesta clínica y

recurrencias. Se analizaron los datos con una estadística descriptiva simple.

**RESULTADOS:** Obtuvimos 5 casos de uveítis refractarias (2,5%), 3 mujeres y 2 hombres, con edad media de 31,6 años (rango 21-40 años) de un total de 200 casos. Los diagnósticos de enfermedad sistémica fueron: 2 casos de espondiloartropatía HLB27+ (espondilitis anquilosante), un caso de psoriasis con espondiloartropatía HLA-B27-, un paciente con sarcoidosis y un Behçet. Los patrones oculares definidos en relación a localización, lateralidad, y curso cronológico fueron: 2 casos de uveítis anterior unilateral de curso agudo recurrente, en los pacientes con espondiloartropatía HLA-B27+; 2 pacientes con uveítis posterior bilateral de curso crónico, presente en los pacientes con sarcoidosis y Behçet; y un caso de uveítis intermedia bilateral crónica en el paciente con psoriasis. La indicación del anti-TNF fue la progresiva disminución de la agudeza visual. La actividad inflamatoria se evaluó según los criterios establecidos por el SUN (Standardisation of Uveitis Nomenclature) Working Group en 2005, presentando en todos los casos actividad al menos moderada. El número medio de recurrencias previo al tratamiento fue de 5,4 episodios (rango 2-10). Los fármacos previamente empleados fueron: prednisona oral en todos los casos, dosis máximas de 30 mg/día y descenso a 5-10 mg/día de mantenimiento; ciclosporina oral, en 4 pacientes, empleando dosis de 200 mg/día por término medio; metotrexato oral en dos pacientes, con dosis máxima de 15 mg/semanales; y en un caso azatioprina oral 100 mg/día. Salazopirina 1500 mg/día e inmunoglobulinas iv fueron empleadas para tratamiento de los síntomas sistémicos de la enfermedad de base sin mostrar respuesta favorable en el control de los síntomas oculares. En 3 casos: una espondiloartropatía HLA-B27+, la sarcoidosis y el paciente con Behçet, se empleó infliximab a dosis de 5 mg/Kg peso según protocolo 0,2,6 y 8 semanas y posteriormente en infusiones cada 8 semanas. Los restantes dos pacientes, recibieron tratamiento con adalimumab a dosis de 40 mg subcutáneos cada dos semanas. El período mínimo de observación fue 6 meses (6-24 meses). En ningún caso se utilizó etanercept. La respuesta clínica fue favorable en todos los pacientes, recuperando la agudeza visual y disminuyendo los síntomas inflamatorios oculares y recurrencias. Por término medio se advirtió mejoría tras 30 días de la administración del fármaco. No se registraron brotes de actividad inflamatoria de la enfermedad sistémica durante el período obser-



vado. No se hubo infecciones ni efectos adversos graves; tan sólo una catarata corticoidea en el paciente con psoriasis.

**CONCLUSIONES:** En nuestra experiencia, el empleo de infliximab y adalimumab se ha mostrado eficaz y seguro en el control de las uveítis refractarias a tratamiento inmunosupresor convencional asociadas a enfermedades autoinmunes, con un efecto rápido en la resolución de los síntomas y de las lesiones de polo ocular posterior, limitando la progresión de la enfermedad y preservando la agudeza visual de estos pacientes. Asimismo, parece reducir la frecuencia de los episodios de uveítis en nuestra serie, al mismo tiempo que contribuye al control de la actividad sistémica. Harían falta estudios controlados con un mayor número de pacientes para definir resultados y concretar dosis y duración del tratamiento.

### PRESENTACIÓN ATÍPICA DE ARTERITIS DE LA TEMPORAL: NECROSIS SUBTOTAL DE LENGUA

Callejas-Rubio, Jose-Luis; Husein-El Ahmed, Husein\*; Rios-Fernandez, Raquel; Ortego-Centeno, Norberto.

Unidad de enfermedades sistémicas y Departamento de Dermatología\*. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

**OBJETIVOS:** La arteritis de células gigante es la forma más frecuente de arteritis sistémica que afecta a sujetos de edad mayor de 50 años. Aunque su presentación clínica es bastante típica, en ciertas situaciones su diagnóstico clínico puede ser difícil. Presentamos un caso de arteritis de la temporal que debutó con necrosis lingual.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Paciente de 76 años consulta por dolor, inflamación y disfunción lingual de 17 días de evolución. Además, presentaba astenia y malestar general. Los antecedentes personales eran: hipertensión, sordera y diverticulitis. La medicación habitual de la paciente consistía en atenolol y telmisartan.

En la exploración, se observaba una lengua isquémica, dolorosa a la palpación y disfunción motora. Los hallazgos de laboratorios eran normales, salvo leve aumento de la VSG y leucocitosis. Se procedió a biopsia de la lesión bajo sospecha de arteritis de la temporal. Este diagnóstico de sospecha fue confirmado por los hallazgos histológicos. Se instauró tratamiento con prednisona y la paciente mejoró considerablemente de sus síntomas. No fue necesario resección quirúrgica,

aunque la paciente sufrió pérdida parcial de la movilidad lingual.

**RESULTADOS:** La necrosis lingual puede tener múltiples causas, pero es relativamente rara debido a su excelente vascularización. Algunas de estas causas incluyen: tumores malignos, ergotismo, radiación previa de cuello, embolismos, fármacos intravenosos, calcifilaxia y arteritis de la temporal. Esta última es posiblemente la más frecuente y en ocasiones esta necrosis un signo precoz de desarrollo de complicaciones como la ceguera. La necrosis lingual junto con la necrosis de cuero cabelludo constituyen las formas más extrañas de debut de la arteritis de la temporal, lo que hace de esta entidad difícil de diagnosticar cuando se inicia de este modo.

**CONCLUSIONES:** En casos de necrosis lingual en pacientes ancianos, el diagnóstico de arteritis de la temporal debe tenerse en cuenta, ya que el retraso diagnóstico y terapéutico puede derivar en complicaciones severas.

### MICOFENOLATO: ALTERNATIVA TERAPEÚTICA EN EL PIODERMA GANGRENOSO

Ortego-Centeno, Norberto; Husein-ElAhmed, Husein\*; Rios-Fernandez, Raquel; Callejas-Rubio, Jose-Luis.

Unidad de enfermedades sistémicas y Departamento de Dermatología\*. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

**OBJETIVO:** El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica ulcerada cuyo manejo puede ser complicado. Debido a su rápida progresión y mortalidad (por las infecciones bacterias secundarias), es necesario disponer de terapias rápidas y efectivas. Presentamos el caso de un paciente con pioderma gangrenoso con respuesta satisfactoria a ácido micofenólico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Paciente de 36 años de raza blanca con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (con afectación cutánea y articular) desde hace 8 años consulta por lesión ulcerada severa en pie izquierdo. Los síntomas de lupus se controlaban adecuadamente con hidroxicloroquina (400 mg/día) y AINEs. La lesión apareció hace 2 años de forma espontánea: se inició en forma de pápulas violáceas que se ulceraron. Posteriormente, se asoció afectación de tendones, músculos y nervios causando un cuadro de mononeuritis, intenso dolor e impotencia funcional. En la exploración, la lesión presentaba bordes geográficos con presencia de pústulas y ampollas. El análisis histológico mostraba infiltrado neutrofílico,

co con algunos linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y células gigantes ocasionales. Estos datos eran compatibles con el diagnóstico de pioderma. La inmunofluorescencia directa de la piel era negativa: sin depósitos de C3, IgG, IgM ni IgA lo que excluía el diagnóstico de vasculitis y lupus como causas de la úlcera. El análisis microbiológico era negativo. La resonancia magnética descartó la presencia de osteomielitis.

Durante los 2 años de evolución, el paciente había hecho múltiples tratamientos sin observarse mejoría: Prednisona (1 mg/día), Azatioprina (25 mg/día), Dapsona (100 mg/día), Ciclofosfamida (2 mg/kg/día) y acetónido de triamcinolona intralesional.

**RESULTADOS:** Se inició ácido micofenólico 720 mg/12h. Tras la primera dosis, se observó una mejoría franca de la úlcera que curó rápidamente tras 2 semanas de tratamiento. El paciente no sufrió efectos secundarios secundarios a esta terapia. Durante el seguimiento, no se han observado recurrencias de la lesión.

**CONCLUSIONES:** Presentamos el caso de un pioderma gangrenoso asociado a lupus eritematoso refractario a múltiples tratamientos. Pensamos que el ácido micofenólico es una alternativa eficaz en caso de pioderma gangrenoso refractario, que además puede ser asociado a prednisona y/o ciclosporina.

### ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN UNA COHORTE DE 805 PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. DATOS PRELIMINARES

E. Montero Mateos, M. Castillo Palma, C. González Pulido, R. González León, E. Chinchilla Palomares, F. García Hernández, A. León Guisado y J. Sánchez Román. Servicio de Medicina Interna (Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar). Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

**OBJETIVOS:** Análisis retrospectivo de mortalidad en una cohorte de pacientes con LES durante un periodo de 30 años.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Pacientes: Se analizaron 805 pacientes con LES (todos cumplen criterios ACR) en seguimiento protocolizado en un solo hospital de 3º nivel, desde 1980 hasta 2010. Método: Se utilizó nuestro registro propio, así como el Índice Nacional de Defunciones y la historia digital sanitaria andaluza. Se excluyeron, por datos insuficientes, 35 pacientes (4,3%). Se comparó edad de inicio, sexo y mani-

festaciones clínicas entre vivos y fallecidos. Estadística: las comparaciones se realizaron mediante prueba  $\chi^2$  para variables dicotómicas y t de Student para las continuas. La supervivencia se calculó mediante Kaplan-Meier, y las comparaciones mediante log-rank.

**RESULTADOS:** Se produjeron 127 defunciones (16,5%). La supervivencia fue de 96,2% a 5 años, 93% a 10, 89,6% a 15, 82,2% a 20, 74,4% a 25 y 67,5% a 30. Hubo una relación significativa entre mortalidad y afección renal ( $p < 0,0001$ ), afectación del SNC ( $p = 0,002$ ), sexo masculino ( $p = 0,025$ ), e inicio tardío de la enfermedad ( $p < 0,001$ ). Se estableció la causa de muerte en 84 pacientes (66,1%): actividad no controlada de la enfermedad en 25 (29,8%), infecciones en 20 (23,8%), cardiovascular en 16 (19%), neoplasias en 10 (11,9%) y otras causas en 13 (15,5%).

**CONCLUSIÓN:** Presentamos datos preliminares sobre la mortalidad en la serie más numerosa de nuestro país, en nuestro conocimiento, de pacientes con LES de un solo hospital con un seguimiento muy prolongado. El porcentaje global de fallecimientos fue realmente bajo (16,5%) y las tasas de supervivencia muy elevadas en todos los puntos de corte. Por causa de defunción, domina la actividad de la enfermedad y las infecciones, mientras que la mortalidad por enfermedad cardiovascular, es más baja que otras series, lo que atribuimos a un empleo juicioso de glucocorticoides y al control de los factores de riesgo cardiovascular.

### VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA EXCLUSIVAMENTE CUTÁNEA

G. García García, M. Lobo Pascua, V. Bejarano Moguel, J.T. Silva, O. González Casas, D. Magro Ledesma. Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina de Badajoz.

**OBJETIVO:** Describir un caso de vasculitis leucocitocilástica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de vasculitis leucocitocilástica exclusivamente cutánea.

**RESULTADOS:** Varón de 77 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, pleuritis tuberculosa multirresistente en la juventud, empiema crónico tuberculoso con fístula pleurobronquial 2ª con toracostomía, hepatitis tóxica secundaria a tratamiento tuberculostático, tratada actualmente con etionamida, etambutol y ofloxacino. Es diagnosticado 3 meses antes de adenocarcinoma rectal (T3N2M0), en trata-

miento con radio y quimioterapia neoadyuvantes. El paciente ingresa por presentar síncope sin focalidad neurológica y con caída al suelo, relacionándolo con la preparación con laxantes para una colonoscopia de control. A la exploración, palidez cutánea, ingurgitación yugular, hipofonosis en hemotórax izquierdo, edemas bimaleolares y lesiones rojo-vinosas, que no desaparecen a la vitropresión, algunas confluentes, localizadas en abdomen, cara anterior de muslos y brazos y región inguinal bilateral. En la analítica destaca anemia normocítica normocroma, elevación de CPK y PCR. Proteinograma, inmunoglobulinas, crioglobulinas, factor reumatoide, ANA, ENA y ANCA negativos. TSH 13.9 (alta) con T4 normal. Orina normal. ECG, ritmo sinusal a 100 lpm, eje izquierdo, hemibloqueo anterior izquierdo y extrasístoles aislados, ya descritos. Radiografía de tórax, disminución de volumen pulmón izquierdo conocido previamente. Ecocardiograma, hipertrofia VI moderada. TAC craneal normal. Valorado por Dermatología que consideran que las lesiones cutáneas son compatibles con púrpura palpable, y la anatomía patológica de la biopsia confirma que se trata de una vasculitis leucocitocilástica de pequeño vaso, apreciándose necrosis fibrinoide de pequeños vasos con leucopolinucleares neutrófilos en espesor de pared vascular y polvo nuclear en la dermis. El paciente es diagnosticado de síncope probablemente vasovagal en relación con la toma de laxantes, hipotiroidismo subclínico y vasculitis leucocitocilástica de pequeño vaso exclusivamente cutánea. Se inicia tratamiento con corticoides orales con la desaparición progresiva de la púrpura.

**CONCLUSIÓN:** La vasculitis leucocitocilástica cutánea es un tipo de vasculitis de pequeño vaso sin alteración sistémica que puede ser desencadenada por fármacos, infecciones, otras enfermedades autoinmunes o neoplasias, principalmente hematológicas, pero también tumores sólidos, como el de recto. Sin embargo, en este caso no es posible saber cuál es el factor desencadenante. Los fármacos son menos probables porque lleva tomándolos varios años. Se le podría atribuir a la neoplasia rectal, si tras la extirpación, hubiera desaparecido la púrpura.

### SARCOIDOSIS CON AFECTACIÓN PULMONAR, MEDIASTÍNICA Y CUTÁNEA

G. García García<sup>1</sup>, L. Morillo Blanco<sup>1</sup>, R. Morales Gómez<sup>1</sup>, V. Fernández Auzmendi<sup>2</sup>, A. Calvo Cano<sup>1</sup>, D. Magro Ledesma<sup>1</sup>

Servicio de Medicina Interna. 1. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina de Badajoz. 2. Hospital de Talarrubias (Badajoz).

**OBJETIVO:** Describir un caso de Sarcoidosis.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de sarcoidosis con afectación pulmonar, mediastínica y cutánea.

**RESULTADOS:** Mujer de 68 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, episodio de urticaria autolimitada localizada en tronco e intervenida de colecistectomía. Ingresó por fiebre de 38°C y lesiones cutáneas de 1 mes de evolución. La fiebre es de predominio vespertino, precedida de escalofríos, acompañada de odinofagia, tos seca y sin mejoría tras antibioterapia con amoxicilina-clavulánico. A la exploración destacan lesiones eritematosas, papulosas, puntiformes, que desaparecen a la vitropresión, no pruriginosas, localizadas en palmas, codo derecho, cara interior de tobillos y en región pretibial, con algunos nódulos subcutáneos. Analíticamente, hemoglobina 11, hematocrito 32.9% y PCR 54.29. Calciuria discretamente elevada. Factor reumatoide 16.8, ANA, ENA ANCA y antitiroideos negativos. Hemocultivos y urocultivos negativos. Ausencia de BAAR en cultivo de esputo. Serología *Brucella*, *Sífilis*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Francisella tularensis*, *Bartonella henselae* y *quintana* negativos. Electrocardiograma normal. Ecocardiograma, disfunción diastólica tipo I, insuficiencia tricuspídea y pulmonar ligeras. Gasometría normal. Radiografía de tórax, cardiomegalia, aumento hilar bilateral sugestivo de adenopatías. TAC tóraco-abdominal, adenopatías hiliares bilaterales y asimétricas de predominio izquierdo, pequeña adenopatía en mediastino superior y espacio retrocava-pretraqueal, y dos pequeños nódulos intraparenquimatosos de 8 y 5 mm. Espirometría compatible con patrón ventilatorio mixto de predominio obstructivo leve con difusión normal. Con estos resultados y tras descartar etiología infecciosa de la fiebre, se sospecha una sarcoidosis. Se realiza una Gammagrafía con galio67, que revela focos patológicos hiliares y perihiliares bilaterales compatibles con enfermedad activa y una mediastinocopia con toma de biopsia de ganglios mediastínicos, con el resultado de linfadenopatía granulomatosa con focos necrotizantes con BAAR negativos. La biopsia cutánea realizada al ingreso presenta degeneración de

colágeno con cambios sugestivos de granuloma en empalizada. Se diagnostica de sarcoidosis con afectación pulmonar (estadio I), mediastínica y cutánea, y se inicia tratamiento con prednisona con mejoría clínica. En los dos años siguientes, la paciente se encuentra bien con pauta descendente de corticoides y en el TAC de tórax de control se objetiva disminución del tamaño de las adenopatías.

**CONCLUSIÓN:** La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta principalmente al pulmón. El diagnóstico requiere manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles y la demostración de granulomas no caseificantes en la biopsia de órganos afectados. La regresión de las adenopatías hiliares ocurre en el 75% de los casos en los tres primeros años del diagnóstico, como en nuestra paciente.

### LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y MENINGITIS MENINGOCÓCICA SECUNDARIA

G. García García<sup>1</sup>, F. Olgado Ferrero<sup>1</sup>, L. Morillo Blanco<sup>1</sup>, D. Magro Ledesma<sup>1</sup>, MC. García García<sup>2</sup>, C. Aranda López<sup>3</sup>.

1. Servicio de Medicina Interna. 2. Servicio de Neumología. 3. Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina de Badajoz.

**OBJETIVO:** Describir un caso de Lupus eritematoso sistémico (LES).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de LES y meningitis meningocócica como complicación.

**RESULTADOS:** Mujer de 21 años que ingresa por cuadro de artritis en dedos, muñecas, codos, rodillas y tobillos, fiebre de hasta 39 °C, mialgias generalizadas, cefalea sin rigidez de nuca y leve deterioro de la función renal prerrenal, sin foco infeccioso aparente. A la exploración, aftas bucales, eritema malar, artritis en dichas localizaciones y lesiones papulosas en codos y extremidades inferiores que se biopsian. Analíticamente, hemoglobina 10, hematocrito 29.5%, leucopenia, hipertransaminasemia leve y PCR 90.29. La paciente estaba siendo estudiada en las consultas externas de Medicina Interna por poliartralgias, aftas bucales, ANA y antiDNA positivos con sospecha de lupus, por lo que se diagnostica de brote lúpico. A los 2 días de su ingreso, presenta hipotensión, fiebre persistente, deterioro del estado general y de la función renal, compatible con shock séptico, por lo que se deriva a UCI, precisando intubación

orotraqueal y drogas vasoactivas. Se realiza punción lumbar con líquido compatible con meningitis bacteriana y hemocultivo positivo posterior para *Neisseria meningitidis del grupo B*. Precisa varias transfusiones por hemoglobina 7 gr/dl con coombs positivo sin criterios de hemólisis (LDH y haptoglobina normales) y descenso del complemento. Radiológicamente, infiltrado aludonoso bilateral sugestivo de distrés respiratorio, herpes labial y *candida albicans* en frotis faríngeo tratados con aciclovir y fluconazol, respectivamente. Tras estabilización y normalización de la función renal sin datos de neuropatía lúpica, pasa a planta, con fiebre y derrame pleural bilateral en la radiografía. Ecocardiograma normal. Se descartan nuevos focos infecciosos: hemocultivos, urocultivo, coprocultivos, punta de catéter y serología virus B, C y VIH negativos. Se recibe la biopsia cutánea, compatible con vasculitis leucocitoclástica, y el nuevo estudio inmunológico: ANA positivo patrón homogéneo (1/5120), anti-DNA >400, ENA negativos, ANCA positivos patrón atípico, antitiroideos negativos, anticardiolipina IgG 68.44, anticardiolipina IgM 36.28, anti B2.GPI 6.11 y anticoagulante lúpico negativo. Se diagnostica de LES asociado a vasculitis leucocitoclástica y meningitis meningocócica con shock séptico como complicación infecciosa grave. Se inicia tratamiento con Prednisona 30mg, Hidroxicloroquina y antiagregación con desaparición de la fiebre.

**CONCLUSIÓN:** Nuestra paciente presenta varias complicaciones infecciosas, entre ellas un shock séptico por meningitis meningocócica, debidas a la inmunosupresión producida por el LES. La hipocomplementemia predispone a infecciones recurrentes por *Neisseria* y se ha descrito en pacientes con lupus. En este caso, el diagnóstico de ambas entidades prácticamente coinciden en el tiempo. Está pendiente de la segunda determinación de anticuerpos antifosfolípidos para reevaluar mantener la antiagregación profiláctica.

### ESTUDIO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Morillo Blanco, L.; García García, G.; Bejarano Moguel, V.; González Casas, O.; Calvo Cano, A.; Olgado Ferrero, F.; Vázquez Labrador, J.M.

Servicio De Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

**OBJETIVOS:** Conocer las manifestaciones clínicas más relevantes, el tratamiento recibido y di-

ferencias /puntos comunes existentes con respecto a la literatura.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio descriptivo retrospectivo de 34 casos correspondientes al servicio de medicina interna del Hospital Infanta Cristina -periodo 1997-2009-. El programa utilizado en el análisis de datos ha sido SPSS13.0. Los criterios utilizados han sido los de Sapporo.

**RESULTADOS:** La edad media fue de 44.38 años, sin predominio de sexo. Destacan de las manifestaciones clínicas la trombosis venosa (15 pacientes, 44.1%), arterial (13 pacientes), se sigue del ictus (11 pacientes, 32.4%) siendo todos isquémicos. La patología pulmonar sólo se objetivó en 5 pacientes (tep 8.8% y hemorragia alveolar (5.9%). En cardiovascular destacaron las valvulopatías en 5 pacientes (14.7%). La patología hematológica, gastrointestinal y suprarrenal no fue significativa. Las manifestaciones cutáneas analizadas (livedo reticularis, tromboflebitis, ulceraciones) fueron poco frecuentes, siendo la más común de todas la tromboflebitis (6 pacientes). En patología renal, 7 pacientes tenían (5 en el contexto de enfermedad autoinmune asociada). Los datos de laboratorio analizando por separado cada caso: 59% + para anticardiolipina, 35% + para anti beta2 glicoproteína. Y 56% + para anticoagulante lúpico. Para autoanticuerpos (ana, ena, antidna): antidna 11.8%, ana 38.2%, ena no significativo. En el diagnóstico: 25 de los casos de saf son primarios. 8 casos son secundarios a enfermedad autoinmune y 1 secundario a neoplasia. el tratamiento que recibieron: 70,6% anticoagulación oral, 8,8% antiagregación plaquetaria, 8,8% no recibieron tratamiento y 2,9% recibieron tratamiento, no especificado.

**DISCUSIÓN:** En los resultados obtenidos no existe predominio de sexo, si en la literatura donde predomina el femenino. Destaca la trombosis venosa como manifestación más frecuente, estando el TEP asociado a la misma. Sí existe diferencia en las manifestaciones cutáneas, predominando la tromboflebitis, mientras que en la literatura es la livedo reticularis. Tan sólo encontramos un caso de trombopenia.

**CONCLUSIONES:** Son pacientes estudiados durante un largo periodo y que, al inicio, no reunían todos los criterios de SAF. Un número considerable presentan autoinmunidad positiva, pero aún no reúnen criterios suficientes de una entidad concreta; de ahí la importancia de su seguimiento.

# PRÓXIMOS EVENTOS



**Seminario de Nefrología y  
Autoinmunidad  
Noviembre 2011  
Málaga**



**V Curso de Residentes  
Noviembre 2011  
Málaga**



**VI Congreso AADEA  
(Fecha a concretar)  
Almería**

[www.aadea.es](http://www.aadea.es)