

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SUBDIVISION GENERAL MÉDICA
C.M.N . 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E
268.2008**

**NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-CCP EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE RHUPUS, REVISION DE LA
LITERATURA Y CRITERIOS DIAGNOSTICOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

REUMATOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. RICARDO VEGA REYES

ASESOR DE TESIS:

DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

MEXICO D.F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Cuando uno agradece en cualquier trabajo u obra, siempre es para las personas que uno ama en la vida y esta no será la excepción.

Gracias a mis padres por que con su cariño y apoyo logre lo soy.

A mis hermanas por aprender de la vida junto a mí.

A Heidi por ser el amor de mi vida.

A mis pequeños por alegrar cada día.

A mis profesores por compartir algo de lo que saben conmigo.

A mis amigos y compañeros por el camino recorrido juntos.

A los pacientes, siempre el mejor libro que pude tener.

Y a ti Dios por dejarme simplemente ser.

Portada	1
Autorizaciones	2
Agradecimientos	3
Indice	4
Introducción	5
Justificación	6
Antecedentes	7
I.- Rhus:	
• Definición	7
• Epidemiología	7
• Características Clínicas y Serológicas	7
II.- Artritis Reumatoide	
• Definición	10
• Anatomía Patológica	10
• Etiología	11
• Diagnostico	12
• Factor Reumatoide	13
• Ac. Anti-CCP	14
• ANAs y Perfil de LES	14
• Radiografías Simples	15
• Ultrasonido	16
• Resonancia Magnética	16
• Manifestaciones Extraarticulares en AR	17
III.- Lupus Eritematoso Sistémico	
• Generalidades	18
• Criterios de Clasificación	19
• Afección Articular en LES	20
• Presencia de FR en LES	21
Objetivos	22
Material y Métodos	23
Resultados	24
Discusión	27
Conclusiones	29
Referencias	30
Anexos	32

Introducción.

En las últimas décadas se han logrado importantes avances en el conocimiento de la inmunopatogenia de las enfermedades difusas del tejido conectivo (EDTC), sin embargo su etiología en la mayoría de los casos es aún desconocida. Basando el diagnóstico de las mismas en criterios clínicos y hallazgos de laboratorio específicos o no, que sugieren la presencia de una o más de ellas. Y aunque muchas de las EDTC presentan manifestaciones comunes, sobre todo en el inicio de las mismas, existe un grupo de pacientes en los que a lo largo de su enfermedad, presentan manifestaciones características de más de una de estas enfermedades, lo que se ha llamado síndrome de sobreposición. Siendo el Rhupus uno de estos síndromes, su diagnóstico actualmente se realiza como tal, en aquellos pacientes que reúnen evolutivamente criterios diagnósticos suficientes tanto para Artritis Reumatoide (AR) como para Lupus Eritematoso Sistémico (LES). (1,5)

Es en este contexto que los estudios de esta rara enfermedad se enfocan tanto en el reporte de las características clínicas y paraclínicas de grupos de pacientes con Rhupus como lo son ciertos marcadores y genes relacionados con la patogenia de la enfermedad, quedando aun sin resolver en algunos casos si se trata de una verdadera sobreposición de dos enfermedades, o si solo son variaciones en la presentación de cada una de ellas. (1-11)

Apoyándonos en los avances tanto diagnósticos como terapéuticos actuales de las EDTC, enfatizamos la necesidad no tanto de describir la fisiopatología de la enfermedad, sino de establecer con certeza el diagnóstico la misma, que a su vez conllevara una mejor terapéutica adecuada.

En el Centro Medico Nacional 20 de NOVIEMBRE del ISSSTE se cuenta con una población de pacientes con el diagnóstico de Rhupus, los cuales cuentan con la determinación de Ac. Anti-CCP, y de los que se hace una descripción de los parámetros que justificaron su diagnóstico, así como una revisión sistemática de la literatura que permiten sugerir criterios de diagnóstico de la misma basados en la presencia de anticuerpos específicos para la sobreposición de las dos enfermedades que justifiquen la inclusión de los Ac. Anti-CCP como parte de los mismos.

JUSTIFICACIÓN.

Los anticuerpos Anti-péptidos cíclicos citrulinados (Ac. Anti-CCP) son un importante marcador biológico de diagnóstico de la artritis reumatoide (AR) utilizados inclusive en el cribaje de las poliartritis indiferenciadas. (18-21)

La mayoría de trabajos descritos en la literatura muestran una alta especificidad (con cifras cercanas al 100%) de los Ac.Anti-CCP en el diagnóstico diferencial de la AR sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. No obstante y a pesar de su alta especificidad no son parte de los criterios diagnósticos de la misma. (18,19,21)

En el caso del RHUPUS donde se sobreponen dos enfermedades con fisiopatología diferente, en las que coexiste como parte de su diagnóstico la afección articular, y que por definición incluye la presencia de marcadores biológicos específicos, hace imperante el establecer parámetros específicos de la sobreposición como parte de su clasificación.

Con los avances en la determinación y medición sérica de los Ac. Anti CCP se intenta proponer a los mismos como parte de su diagnóstico con base en los resultados de una revisión retrospectiva en pacientes con diagnóstico de RHUPUS del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y una revisión sistemática de la literatura.

Antecedentes.

RHUPUS

Definición:

Aún cuando la afección articular es una manifestación frecuente del Lupus Eritematoso sistémico (LES), es la sobreposición de dos enfermedades autoinmunes, Artritis Reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la que recibe el nombre de Rhupus.^(1,2,7) Una rara enfermedad descrita de forma inicial en 1969 por Kantor, y que actualmente sigue siendo una entidad poco conocida y diagnosticada únicamente con base en la coexistencia de los criterios propuestos para ambas patologías por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). ⁽¹⁾

Recientemente se ha postulado una definición más específica que la describe como una poliartritis simétrica y erosiva acompañada de síntomas y signos clínicos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) con la presencia de auto anticuerpos específicos en donde se incluyen a los anticuerpos contra el DNA de doble cadena (Anti-DNAs) y Anti-SM ^(4,11). Siendo estos parte únicamente de los criterios de clasificación de LES, no manifestando alguno comparable para artritis reumatoide.

Epidemiología:

Existen en la literatura más de 100 casos reportados de la coexistencia de ambas enfermedades.⁽¹⁻⁹⁾ Sin embargo su prevalencia no ha sido bien determinada con reportes estimados cercanos al 0.09%, con cifras que oscilan entre el 0.01 al 0.2% dependiente de la metodología empleada por los autores. ^(2,3,4,5,6,7,8). Con un claro predominio del sexo femenino y una relación aproximada de 20 a 1. Hasta el momento no se cuentan con datos suficientes que apoyen algún predominio o factor de riesgo racial, clínico, serológico o genético.

Características Clínicas y serológicas:

Existen diversos reportes en la literatura mundial, únicamente como series de casos, muchos de ellos no suficientemente detallados, mostrando una diversidad en cuanto a la evolución de las manifestaciones clínicas, datos serológicos y radiográficos con que se realizó el diagnóstico de Rhupus. El Dr. Alarcón Segovia se refería a este en aquellos pacientes que con diagnóstico AR establecida posteriormente presentaban manifestaciones clínicas o paraclínicas de LES. ⁽¹⁾

Sin embargo esto no es del todo exacto ya que en algunos casos el comienzo de la enfermedad es compatible con el diagnóstico de LES, agregándose paulatinamente las manifestaciones articulares, dificultando aún más el diagnóstico al intentar diferenciar una verdadera sobreposición o si se trata simplemente de la agudización de manifestaciones articulares del lupus. ⁽⁴⁾

Clínica y radiográficamente las manifestaciones de la AR pura son indistinguibles en muchos de estos casos, sin existir hasta el momento algún criterio específico para determinar la sobreposición. Basados únicamente en los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés), a nivel sérico solo

se cuenta con la determinación del Factor Reumatoide (FR) como parte de los mismos para artritis reumatoide, aunque su especificidad e inclusive su presencia en pacientes con LES sin afección erosiva articular puede ser causante de confusión al momento de estatificar a un paciente.

En años recientes se ha puesto especial énfasis en el estudio de los cambios radiográficos, sobre todo aquellos de tipo erosivo, y la medición de los Anticuerpos Anti-peptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP) en pacientes con diagnóstico de Rhupus. Contando con un número limitado de reportes como los de Cohen, Simón, Amezcua y colaboradores, por citar algunos autores, describiéndose en la tabla 1 las características de cada grupo, incluyendo aquellos en quienes fueron determinados los niveles de Ac Anti-CCP y que de acuerdo a sus características pueden ser comparables en la mayoría de sus datos. (3,5,11)

Sin embargo no se muestran todos los datos hasta el momento existentes y es importante recalcar trabajos como los de Damian-Abrego y colaboradores en donde al estudiar la presencia de Ac. Anti-CCP y FR en 34 pacientes con diagnóstico de LES con o sin artropatía deformante, de forma comparativa contra controles portadores de AR y 9 pacientes que cumplían criterios para el diagnóstico de Rhupus, encontró que aquellos pacientes con o sin artropatía deformante presentaban negatividad para los Ac Anti-CCP. Mientras que los pacientes con AR y Rhupus mostraban positividad para los mismos en porcentajes cercanos al 100% con una diferencia significativamente estadística (97%, 100% y p 0.001 respectivamente). (8)

En contraposición Fernández presenta una revisión de expedientes de una serie de 8 casos en pacientes con LES y artropatía, encontrando que seis de estos cumplen criterios para la sobreposición de Rhupus, mostrando ANAs y FR positivo en todos los casos, sin haberse determinado en ninguno de ellos la presencia de Ac Anti-CCP pero sugiriendo con base en sus resultados que la artropatía en RHUPUS no es una combinación de AR y LES y que debería considerarse como una variante de la artropatía lúpica.(6)

Rothfield y Lim presentaron tres casos de pacientes con evidencia clínica y serológica para el diagnóstico inicial de LES, los cuales posteriormente, en promedio 13.3 años, desarrollaron evidencia clínica concluyente para el diagnóstico de AR, mostrando de forma relevante la positividad de FR y Ac Anti-CCP en dos de los casos (66.3%), sin evidencia de erosiones al inicio de las manifestaciones de AR en ninguna de las pacientes. Aunado a esto una pobre respuesta terapéutica de las manifestaciones articulares a metotrexate (MTX) se presentó en las tres pacientes. (4)

Chan y colaboradores al estudiar la presencia de Ac Anti-CCP en relación a la evidencia de artropatía, clasificada como erosiva, no erosiva y aquellos sin artropatía, encontraron un mayor porcentaje de pacientes positivos en aquellos con afección erosiva que aquellos sin dicha afección con una diferencia significativamente estadística.

Simón y colaboradores concomitantemente a los datos presentados en la tabla 1, determina haplotipos HLA relacionados en su grupo de pacientes encontrando una presencia aumentada de los subtipos HLA-DR1, DR4, DR2 y DR6. Y una ausencia total de eventos trombóticos aun en presencia de positividad para anticuerpos anticardiolipinas, que a su vez relaciona con títulos elevados para el FR. (5)

Tabla 1. Características clínicas y serológicas de pacientes con RHUPUS

Características	Amezcuca	Cohen	Panush	Brand	Simón	Martínez
No Pacientes	7	11	6	11	22	5
Edad Media (años)	44	60	35	52	45	44.2
Sexo F/M	7/0	9/2	5/1	11/0	22/0	5/0
AR criterios						
Rigidez Maturina	3	11	6	11	22	3
Artritis en 3 o mas articulaciones	7	11	6	11	22	5
Artritis Simétrica	7	11	6	11	22	5
Artritis en Manos	7	11	6	11	22	5
Nódulos Reumatoides	0	5	2	2	9	0
Factor Reumatoide	5	10	4	11	22	2
RX	7	9 (Er)	4 (Er)	6 (Er)	22(Er)	5(Er)
No Promedio Criterios	5.14	6.2	5.3	5.7	6.4	5
LES Criterios						
Eritema Malar	5	6	3	2	16	4
Lupus Discoide	1	1	2	1	1	0
Ulceras Orales	5	2	0	4	13	1
Fotosensibilidad	4	3	1	6	18	4
Serositis	3	4	0	5	12	2
Renal	2	7	1	7	5	2
Neurológico	1	0	0	0	0	0
Hematológico	7	11	4	5	19	5
ANAs	7	11	6	11	22	5
Inmunológico	4	11	2	11	22	4
No Promedio Criterios	5.57	5.3	4.5	5.1	6.5	5.4
Anti-CCP	4 (57%)	ND	ND	ND	ND	4(80%)

Tabla 1. Presenta las características clínicas y serológicas por Autor de los estudios representativos de pacientes con RHUPUS, desglosándose por cada criterio del ACR para la sobreposición de AR y LES. Enmarcado entre paréntesis se encuentra el porcentaje de algunas de las mismas. Se citan los números promedios de criterios para cada grupo y en dos casos el total y porcentaje de pacientes que presentaron Anticuerpos Anti-Peptidos Cíclicos Citrulinados (Ac. Anti-CCP). AR, Artritis Reumatoide; LES, Lupus Eritermatoso Sistémico; F, Femenino; M, Masculino; ANAs, Anticuerpos antinucleares.

Artritis Reumatoide

Se define como una enfermedad inflamatoria, autoinmune, sistémica, crónica de causa desconocida caracterizada por provocar inflamación y deterioro progresivo de las articulaciones diartrodiales. Es la más común de las enfermedades inflamatorias articulares y puede cursar con afección de otros órganos causando manifestaciones extraarticulares y una co-morbilidad asociada. Teniendo como resultados: deformidad, invalidez, incapacidad y una mayor morbi-mortalidad. (12,13,14,15)

De distribución mundial la prevalencia reportada oscila entre el 1 y 3 % de la población, encontrándose las cifras más altas en las tribus de indios americanos pima, y las más bajas en países africanos y de Asia. Con una distribución por género de 3 : 1 para mujeres y hombres. Y aunque hay diferencias poblacionales y por regiones la mayoría de los estudios muestran una prevalencia estimada entre 0.5 y 1% y una incidencia anual entre 0.02 y 0.05 %. (12,13)

No existe reportado hasta la fecha un estudio en donde se haya estimado la incidencia de AR en la población mexicana. En un estudio en población del Distrito Federal se estimó una prevalencia de 0.3 en la población estudiada con una relación 6:2 para mujeres y hombres.

Aunque clásicamente se consideraba una enfermedad benigna, se ha demostrado una disminución de la esperanza de vida entre 3 y 18 años con un aumento del riesgo de mortalidad en relación a la misma. Una mayor discapacidad y una disminución de la calidad de vida, lo que conlleva un gran impacto social, con un alto consumo de recursos económicos y humanos. Factores todos asociados con la ocurrencia de la enfermedad así como con la severidad de la misma. (12,13,15)

Anatomía Patológica.

Inicialmente la enfermedad produce neoangiogénesis, activación y transformación del endotelio con aumento de expresión de moléculas de adhesión produciendo un reclutamiento celular con predominio de neutrófilos, los cuales transmigran hasta el líquido sinovial, además de linfocitos T, predominantemente CD4 activados, células B, monocitos y células plasmáticas. De forma paralela y por diversos mecanismos, mediadores de la inflamación tales como citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas, moléculas de adhesión y metaloproteinasas contribuyen a la proliferación y transformación fenotípica de los sinoviocitos que conforme progresa la enfermedad genera un cambio histológico característico llamado *Pannus*, el cual es un tejido de granulación compuesto fundamentalmente por sinoviocitos y macrófagos activados, altamente vascularizado y que a través de metaloproteinasas es invasivo, de forma similar a un tumor localizado invade el cartílago articular, el hueso subcondral, la cápsula, tendones y ligamentos provocando la destrucción articular. (12,13,15)

Etiología.

La etiología es aun desconocida pero diferentes estudios sugieren que algunas variantes genéticas predisponen una susceptibilidad para padecer AR, basados en la agregación familiar de la enfermedad. Observaciones como las de Aho et al. Muestran una concordancia de hasta el 30% en gemelos monocigotos, comparado con un 5% de gemelos dicigotos, y hasta un 10 % de los pacientes tienen un familiar en primer grado que sufre la enfermedad.

Avances en biología molecular han determinado un gen del cromosoma 6 asociado a la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad, el cual corresponde al *locus* del Complejo Principal de Histocompatibilidad (HLA) de clase II, siendo los haplotipos que confieren mayor susceptibilidad DR4 y DR1 subtipos (0401,0404,0408 y 0102,0101 respectivamente) . Sin embargo no todos los pacientes presentan estos alelos lo que sugiere la posibilidad de que otros factores, probablemente ambientales e inclusive genéticos fuera del locus del HLA contribuyan a la etiopatogenia, susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad.

En relación a los factores ambientales, diferentes estímulos como vacunas, traumatismos e infecciones tales como micobacterias, micoplasma, virus de Epstein Barr, parvovirus B-19, rubéola y retrovirus han sido implicados en la etiopatogenia de la enfermedad. (12,15)

Se plantea que el origen de la enfermedad se da en la activación de células T CD4+ por un antígeno desconocido que puede ser de origen endógeno o exógeno (p ej. una proteína vírica o bacteriana) y que puede mostrar cierto mimetismo molecular con factores antigénicos endógenos tales como colágeno tipo II, proteína p25, agregan, región Fc de la Inmunoglobulina G, filagrina, (probable mecanismo de perpetuación de la enfermedad), el cual es presentado al linfocito T CD4 por moléculas HLA clase II en células presentadoras de antígeno en huéspedes genéticamente susceptibles. (12,13,15)

Adicionalmente se ha demostrado que dichos antígenos sistémicos, ampliamente expresados, generan una respuesta de autoanticuerpos tales como el factor reumatoide o los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico, que además constituyen marcadores serológicos de enfermedad. (18,19,20,21)

Diagnostico.

No existe un dato único que nos permita diagnosticar de manera inequívoca AR, esta se basa en criterios clínicos, radiológicos y serológicos. Los actualmente aceptados son los criterios diagnósticos de AR del Colegio Americano de Reumatología establecidos en 1987 y que se enumeran a continuación.

1. Rigidez matutina de al menos 1 hr de duración antes de lograr alivio total y con un mínimo de seis semanas consecutivas.
2. Artritis en tres o más articulaciones. Determinada por tumefacción durante al menos seis semanas comprobada por un médico en áreas; IFP, MCF, muñeca, codo, rodilla, tobillo y MTF.
3. Artritis de manos; caracterizada por tumefacción articular de muñeca, MCF o IFP comprobada por un médico.
4. Artritis simétrica. Con afección simultánea bilateral de las articulaciones citadas en el punto 2, durante al menos seis semanas y observadas por un médico.
5. Nódulos reumatoides situados sobre prominencia óseas, superficies extensoras o regiones yuxta-articulares, observados por un médico.
6. Factor reumatoide positivo por un método que sea positivo en menos del 5% de los casos controles o población general.
7. Cambios radiológicos de AR. Evidencia en la radiografía postero-anterior de manos y muñecas, de erosiones óseas u osteopenia evidente en o alrededor de las articulaciones afectadas.

Se deben cumplir al menos cuatro de los siete criterios listados para establecer el diagnostico de AR. Que en conjunto tienen una sensibilidad del 92% y una especificidad de 89%. Aunque un número bajo de pacientes pueden no cumplir los criterios en las fases iniciales de la enfermedad. (24)

Tabla 2. Sensibilidad y Especificidad de los criterios para AR.

Criterio	Sensibilidad	Especificidad
Rigidez Matinal	81.1%	57.3%
Artritis Simétrica	92.7%	79.3%
Factor Reumatoide	80.4%	87%
Cambios Radiográficos	77.2%	93.7%
Nódulos Subcutáneos	43.4%	93.7%

Tabla 2. Se enlistan los principales criterios, su sensibilidad y especificidad como originalmente se reportaron en la revisión para la clasificación de AR de 1987.

Factor Reumatoide.

Son autoanticuerpos reactivos contra epítopes de la porción Fc (constante) de la IgG, pueden ser isotipos IgM, IgA, IgG, o IgE y exhibir una gran diversidad con respecto a una fina especificidad. Es positivo en cerca de el 70 a 85% de los pacientes con AR, pero también es detectado en el suero de individuos sanos en porcentajes que van desde un 5 hasta un 10%, así como en una gran diversidad de enfermedades tanto de etiología autoinmune, inflamatoria crónica, infecciosa y otras. Citando como ejemplos al lupus eritematoso sistémico con una presentación de un 20 a 30% de los pacientes; en el síndrome de Sjögren primario en un 50 a 70% y en otras enfermedades como la esclerodermia, dermatopolimioistis, infecciones bacterianas crónicas, en algunas afecciones hepáticas etc. (21)

Existen múltiples evidencias de que el FR contribuye al daño tisular en la AR, y que sus niveles se correlacionan con la severidad y el grado de actividad de la enfermedad, se ha demostrado recientemente que en líquido sinovial el FR contribuye al daño articular demostrado radiológicamente. Además de que es un factor predictor de afección extraarticular de la enfermedad (21)

Algunos de los mecanismos implicados en este daño tisular demostrado son: la formación de inmunocomplejos en líquido sinovial, activación del complemento sobre todo por isotipos IgM FR e IgG FR, de forma directa el FR puede activar células NK en líquido sinovial a través de receptores Fc como CD16, con la consiguiente inducción de secreción de IFN γ y TNF α . Fisiológicamente en individuos sanos el FR confiere un cierto factor de protección contra organismos infecciosos. (18,25)

Estructuralmente se han revelado datos importantes en cambios postraduccionales sobre todo en el patrón de glicosilación de IgG que pueden contribuir en las repuestas y mecanismos de afección del FR, que se relacionan directamente con cursos más agresivos de la actividad de la enfermedad.

Terapéuticamente se han demostrado disminución de los niveles de FR en relación al uso de AINES y Farnes (fármacos modificadores de la enfermedad) como el metrotexate, la que también se correalaciona con una mejor evolución de la enfermedad. (12,14,21)

Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (Ac Anti-CCP).

Desde los años sesenta se han descrito diversos autoanticuerpos, unos más específicos que otros, relacionados con la AR, tales como los anticuerpos antifactor perinuclear (APF), y los anticuerpos antiqueratina (AKA) ambos con una gran especificidad pero baja sensibilidad aunada a una alta dificultad metodológica se vieron relegados en cuanto a su empleo diagnóstico. En 1994 se describieron los anticuerpos anti-Sa que mostraban solapamiento con los APF y AKA y que iban dirigidos contra moléculas relacionadas con la filagrina y la profilagrina humanas, siendo hasta 1998 que se determinó que eran necesarios los residuos de citrulina para que los anticuerpos reconozcan la molécula de filagrina, iniciándose así la era de los anticuerpos contra los péptidos citrulinados. A partir de aquí se desarrollan técnicas de enzimo-inmunoanálisis (ELISA) para su detección. (19,26)

Estos anticuerpos reaccionan frente a antígenos con un contenido elevado de residuos de citrulina, el cual es un aminoácido inusual resultante de la modificación enzimática (deiminación) del residuo de arginina mediante la enzima peptidilargininodesiminasa (PAD), misma que se encuentra regulada por la actividad de los estrógenos, lo cual puede explicar una mayor prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino. Se han descrito tres proteínas citrulinadas en mamíferos (proteína básica de mielina, filagrina y tricohialina) pero ninguna de ellas se ha demostrado en tejido sinovial sano, siendo el aspecto fisiopatológico importante la citrulinación que sufre la fibrina en el tejido sinovial de pacientes con AR. (18)

La sensibilidad de detección de estos anticuerpos por ELISA es similar a la detección de FR isotipo IgM, pero con una especificidad mayor que oscila entre el 90 y 96%, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad, justo cuando el daño articular es más importante.

Los anticuerpos anti-CCP están alcanzando una mayor importancia diagnóstica que el FR, e inclusive se ha propuesto su inclusión como criterio diagnóstico de la clasificación del ACR, sobre todo por el potencial de discriminar los modelos predictivos de artritis erosiva persistente y aquellas artritis indiferenciadas. (18,19,22)

Avauac publica una revisión sistemática de casi 68 trabajos en donde se analizan la sensibilidad y el valor predictivo de los Anti-CCP, encontrando una superioridad estadística de los AC Anti-CCP de segunda generación (CCP2) con respecto al FR y los de primera generación, con cifras de sensibilidad del 68% en promedio, con un rango del 49 al 94% y una especificidad del 97% con un rango del 81 al 100%. Concluyendo que los Ac Anti-CCP2 presentan una sensibilidad semejante a la encontrada para el FR pero con una mayor especificidad para diferenciar a pacientes con AR de otras patologías y que en sujetos sanos o pacientes con artritis indiferenciadas predice con muy alta probabilidad el riesgo de desarrollo de AR. (23)

ANAs y Perfil de LES

Se han determinado la presencia de Anticuerpos Antinucleares Positivos (ANAs) hasta en 40% de los pacientes con AR. Y de forma reciente se ha demostrado que los bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF) Infliximab y Etanercept, medicamentos aprobados y usados en el tratamiento de la AR, independientemente de su clase, son capaces de inducir la producción de ANAs, y anticuerpos contra el DNA

de doble cadena (Anti-DNAs), siendo más fuerte su asociación con infliximab que con etanercept en un periodo aproximado de 31 semanas de tratamiento. Sin haberse encontrado datos estadísticamente significativos de la inducción de sintomatología asociada a LES, desapareciendo tiempo después de la suspensión del medicamento. (22)

Pruebas de Imagen en AR.

Siendo parte de los criterios diagnósticos aceptados de la AR, son de fundamental importancia en la evolución de la enfermedad y como criterios pronósticos de la misma, y aunque para su diagnóstico se utiliza la radiografía simple de manos, la evolución tecnológica pone a nuestro alcance recursos como el ultrasonido (USG) y la Imagen de Resonancia Magnética (RM).

Radiografía simple.

Es una valiosa herramienta en el diagnóstico de AR, dentro de sus utilidades están: aproximación diagnóstica, evaluación del daño estructural, medición de la severidad y progresión, establecimiento de efectos del tratamiento y medida objetiva del compromiso articular. La evaluación inicial debe incluir proyecciones posteroanterior y oblicua de manos y pies con una revisión anual. En donde las principales alteraciones estructurales a evaluar son:

- Aumento de las partes blandas, generalmente es fusiforme y de distribución uniforme alrededor de la articulación.
- Osteopenia, que se puede detectar en aproximadamente un 30% de los pacientes con AR, siendo importante definir si la misma es yuxtaarticular o generalizada.
- Disminución del espacio articular, que es una de las medidas de lesión más importante en AR, misma que indica una pérdida del cartílago articular, suele ser simétrica, llegando a evolucionar a la anquilosis.
- Erosiones, se observan en un 15 a 30% de los casos al año de comienzo de la enfermedad y se definen como la pérdida de la continuidad de la cortical en los huesos que integran la articulación. Constituyen otra de las medidas fundamentales para evaluar la lesión radiográfica en AR:
- Congruencia articular. La pérdida de la relación o congruencia entre los huesos en una articulación, puede ser total (luxación) o parcial (subluxación). Estos mal alineamientos son componentes de algunas de las deformidades tardías que se pueden presentar en la AR (dedos en cuello de cisne etc).
- Quistes subcondrales: son áreas radiolúcidas de bordes bien definidos subyacentes a la superficie articular. (12,17)

Se han desarrollado varios métodos para cuantificar la progresión radiográfica en la AR, que pueden brindar una evaluación global mediante una puntuación detallada basándose en los hallazgos independientes, siendo los más utilizados el de Sharp y su modificación por Van Der Heijde.

Se ha demostrado que la progresión radiográfica y el daño estructural están relacionados con la actividad de la enfermedad y pueden ser evaluados para evaluar el efecto del tratamiento.

Siendo el método más utilizado en la clínica se deben conocer sus limitaciones entre las que destacan: la variabilidad de interpretación interobservador, interpretaciones erróneas por una mala técnica, falta de sensibilidad para detectar cambios tempranos no erosivos como son el engrosamiento sinovial, líquido sinovial, alteraciones del cartílago y edema óseo.

Ultrasonografía.

El uso del USG en reumatología va en aumento sobre todo con los equipos de alta resolución siendo sus principales indicaciones en AR: estudio de alteraciones de tendones, bursas, ligamentos y músculos, invasión articular guiada por USG para la obtención de muestras de líquido en zonas de difícil acceso, evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad, monitoreo de la progresión de la enfermedad y abordaje de las áreas articulares principalmente de mano, muñeca, rodilla y tobillo.

El USG permite ventajas con respecto a la radiología simple como la evaluación de la sinovitis permitiendo diferenciar entre artritis o tenosinovitis de una articulación con derrame, permite evaluar engrosamientos del tejido sinovial, cuantificar la cantidad de líquido articular y algunos autores comentan una mayor facilidad para detectar erosiones articulares hasta 7.5 veces más y sobre todo en AR de reciente inicio, debido a la posibilidad de realizar diferentes proyecciones manipulando adecuadamente el transductor. Siendo una de sus principales desventajas la falta de medidas objetivas en escala de grises y doppler. (16,17)

Resonancia Magnética.

Moderna técnica de imagen con amplias ventajas sobre la radiología simple para evaluar daño estructural en AR que cobra importancia en situaciones clínicas precisas de la enfermedad que incluyen: presentaciones clínicas de artritis probable pero no definida, en artritis temprana sin clasificar, en AR temprana confirmada y en artritis establecida con actividad clínica incierta de la enfermedad.

Es una técnica más sensible para detectar erosiones demostrándose hasta en un 45 % de los paciente por dicha técnica antes de los cuatro meses de evolución de la enfermedad, además permite evaluar y cuantificar sinovitis, hipertrofia sinovial, que se correlaciona con la inflamación activa que se observa histológicamente.

Otro dato significativo que permite evaluar es el edema medular óseo, el cual esta asociado a lesión erosiva y que se considera como precursor de la erosión y está relacionado con el grado de sinovitis.

En relación a la evolución de la enfermedad la RMN tiene un papel fundamental en el monitoreo de la eficacia del tratamiento contando con métodos cuantitativos (medidas), semicuantitativos a través de puntajes y cualitativos con presencia o ausencia de signos.

(17)

Manifestaciones Extraarticulares en AR

Aproximadamente el 10% de los pacientes con AR presenta clínica extraarticular en relación con la enfermedad, pero en estudios postmortem se han determinado cifras en su prevalencia cercanas al 50% desde un nódulo hasta una visceropatía grave, para esta revisión no se explica la etiopatogenia de dichas manifestaciones y solo nos enfocamos a aquellas que pueden compartirse con el LES. (12,16)

La pleuritis es con las infecciones una de las complicaciones más comunes a nivel pulmonar, con una incidencia entre el 0.3 al 1.5%, la mayoría de los pacientes cursan asintomáticos, encontrándose su presencia en hasta el 20% de los pacientes en estudios radiográficos simples, misma que aumenta en estudios postmortem alcanzado hasta el 50%. Evolutivamente sigue a la artritis en casi 70% de los casos, es simultaneo en aproximadamente el 15 al 20% de los caso y la precede en solo un 5%. El derrame pleural es un exudado, su tratamiento es generalmente a base de AINEs y esteroides a dosis bajas llegando escasamente a toracocentesis o toracotomía.

A nivel cardiaco la pericarditis es la afección más frecuente, si embargo se puede afectar cualquier estructura del corazón, su incidencia clínica es de aproximadamente el 10% pero su prevalencia en estudios postmortem alcanza el 50%. La endocarditis se a detectado por diferentes métodos en cerca del 30% de los pacientes con AR, siendo más frecuente la afección de la válvula aórtica.

En relación a las manifestaciones renales, con una incidencia no calculada se han determinado alteraciones en el sedimento urinario, nefritis intersticiales o necrosis tubular y en relación al tratamiento con sales de oro o d-penicilamina se ha documentado un síndrome nefrótico por glomerulonefritis membranosa.

A nivel hematológico la anemia es la manifestación más común, pero se puede presentar cualquier tipo de citopenia e inclusive aplasia medular en relación al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad. (16)

Lupus Eritematoso Sistémico

Enfermedad difusa del tejido conectivo, de afección multisistémica, etiología desconocida, con base autoinmune no órgano específica, caracterizada por la presencia de anticuerpos antinucleares. Con una incidencia reportada de 2.4 a 7 nuevos casos por 100.000 habitantes por año y una prevalencia cercana de 25.4 a 45 casos por 100.000 habitantes. Cuenta con una distribución mundial, en su fisiopatogénia se han determinado factores raciales que involucran un mayor riesgo y peor pronóstico siendo la raza afroamericana y los hispanos las poblaciones asociadas con mayor y más grave morbi-mortalidad.^(28,32)

Tiene predominio de género en una relación aproximada de 10 a 1 para mujeres y hombres respectivamente determinada por factores hormonales participantes en la ontogénia de la enfermedad. Genéticamente se han determinado haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) relacionados con un riesgo aumentado de padecer la enfermedad siendo dos de los más importantes el HLA DR2 y DR3.

En relación a las manifestaciones clínicas su carácter de multisistémico, le confiere la capacidad de afectar en diferentes grados, cualquier órgano o tejido, que por los alcances de esta revisión no se detallan cada uno de ellos, enfocándonos a las manifestaciones articulares y citando las más relevantes dentro de los criterios de clasificación. Su terapéutica depende del tipo y grado de afección teniendo su base en el manejo inmunosupresor, recalcando únicamente que el empleo de Anti-TNF puede exacerbar algunas de las manifestaciones del LES. ^(31,32)

Criterios de Clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico.

1. **Eritema Malar:** eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales.
2. **Lupus Discoide:** Manchas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; con cicatriz atrófica en lesiones antiguas.
3. **Fotosensibilidad:** Exantema cutáneo resultante de una reacción inusual a la luz solar, según la historia del paciente o la observación del médico.
4. **Úlceras orales:** Úlceras orales o nasofaríngeas, usualmente indoloras, observadas por un médico.
5. **Artritis:** Artritis no erosiva con afección de dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por hipersensibilidad, tumefacción o derrame.
6. **Serositis:**
 - **Pleuritis:** antecedentes de dolor pleurítico o auscultación de un roce por un médico, o signos de derrame pleural o
 - **Pericarditis:** documentada mediante ECG, roce o signos de derrame pericardico.
7. **Trastorno Renal:**
 - Proteinuria persistente superior a 0.5 g por día o superior a 3+ si no se realiza cuantificación o
 - Cilindros celulares, que pueden ser hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. **Trastorno neurológico:**
 - Convulsiones en ausencia de fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos o.
 - Psicosis: en ausencia de fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos.
9. **Trastorno hematológico:**
 - Anemia hemolítica con reticulocitosis o
 - Leucopenia, menos de 4000/mm³ total, en dos o más ocasiones o
 - Linfopenia, menos de 1500/mm³ en dos o más ocasiones o
 - Trombocitopenia: menos de 100000/mm³ en ausencia de fármacos causales
10. **Trastorno inmunológico:**
 - Anti-DNA: anticuerpos anti-DNA nativo a títulos anormales o
 - Anti-SM: presencia de anticuerpos contra el antígeno SM o
 - Positividad para los anticuerpos antifosfolípidos.
11. **Anticuerpos antinucleares:** Título anormal de anticuerpos antinucleares (ANAs) mediante inmunofluorescencia o técnica equivalente, en cualquier momento y en ausencia de fármacos relacionados con síndrome de lupus inducido por fármacos.

Estos criterios de clasificación publicados por Tan y Cohen et al en 1982 basados en la comparación analítica de las manifestaciones clínicas de 177 pacientes con LES, contra 162 controles. Muestran en conjunto un sensibilidad y especificidad aproximada del 96% en ambos casos y de forma individual como se muestra en la siguiente tabla.^(31,32)

Tabla 3 Sensibilidad y Especificidad de los Criterios de Clasificación de LES

Criterio	Sensibilidad	Especificidad
Eritema Malar	57%	96%
Lupus Discoide	18%	99%
Fotosensibilidad	43%	96%
Ulceras Orales	27%	96%
Artritis	86%	37%
Serositis	56%	86%
Afección Renal	51%	94%
Afección Hematológica	59%	89%
Trastorno Neurológico	20%	98%
ANAs	99%	49%
Alteración Inmunológica	85%	93%
Total	96%	96%

Se enlistan los principales criterios, su sensibilidad y especificidad como originalmente se reportaron en la revisión para la clasificación de LES de 1982.

Afección Articular en LES

Parte de los criterios de clasificación de LES con una alta sensibilidad pero baja especificidad, es descrita clásicamente como una artropatía inflamatoria no erosiva que afecta a las articulaciones periféricas, lo cual de acuerdo a la revisión de Petri presenta como limitante el requerir de la evaluación radiográfica, lo cual raramente ocurre en los pacientes con LES. (27,28,29)

En relación a la patógena Labowitz al analizar a 25 pacientes con LES que presentaban afección articular y de los cuales 19 tenían evidencia de inflamación, encontraron que a nivel del líquido sinovial presentaban un infiltrado inflamatorio moderado semejante pero en menor intensidad al encontrado en pacientes con AR, con presencia de ANAs, células LE y afección de pequeños vasos, lo que aparentemente en opinión de los autores juega un papel importante en la patogenia de la afección articular de pacientes con LES. (29)

Vugt y colaboradores al analizar a pacientes con LES que mostraban artropatía deformante presenta un diagrama de flujo que clasifica a la misma en dos grandes subgrupos; erosiva y no erosiva la cual a su vez y de acuerdo a sus características se subdividía en artropatía de Jaccoud y artropatía deformante leve. Determinando que estos subgrupos constituían una subforma de la afección articular y el estatificarla podría tener implicaciones terapéuticas. (27)

En contraposición Fernández y colaboradores en su revisión concluyen que el RHUPUS no constituye una sobreposición de la artritis reumatoide y el lupus, si no que es otra variante en la presentación de la artropatía en LES. (28)

Clínicamente también se han descrito la afección de tejidos blandos periarticulares en la presentación del paciente con LES; misma que debe ser correctamente diferenciada de una verdadera artritis.

Factor Reumatoide en LES

Se ha determinado la presencia de factor reumatoide positivo en casi el 30% de pacientes con LES, con rangos que oscilan entre un 20 a 45%, pudiendo aumentar a casi el 60% en aquellos que presentan un síndrome de Sjögren asociado. Sin embargo no es específico del LES. Teniendo implicaciones en la patogenia de la enfermedad se han asociado títulos elevados con una mayor afección cutánea, fenómeno de sicca y una aparente relación negativa con la presencia de nefritis.

Witte y colaboradores al analizar la presencia de diferentes isotipos del FR en pacientes con LES encontraron una asociación significativa con parámetros de actividad inflamatoria tales como elevación de la velocidad de sedimentación globular y leucopenia, y una relación negativa con la presencia de nefritis, concluyendo también que el isotipo IgA FR define a un subgrupo de pacientes con una inmunopatología diferente con alta actividad en ausencia de nefritis. (30)

Objetivos.

Objetivo General:

- Determinar la presencia de Anticuerpos Anti- CCP en pacientes con diagnóstico de RHUPUS del servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre.

Objetivos Específicos:

- Determinar la presencia de Anti- CCP en pacientes con diagnóstico de RHUPUS del servicio de Reumatología del CMN 20 de noviembre.
- Identificar las características clínicas y serológicas que determinaron el diagnóstico de RHUPUS en esta población.
- Evaluar mediante una revisión sistemática en correlación con nuestros resultados, la evidencia de la presencia de Anti-CCP en pacientes con diagnóstico de RHUPUS.
- Sugerir los criterios de clasificación de RHUPUS en donde se incluya la determinación de Anti-CCP como parte de los mismos.

Justificación.

Los anticuerpos Anti-péptidos cíclicos citrulinados (Ac. Anti-CCP) son un importante marcador biológico de diagnóstico de la artritis reumatoide (AR) utilizados inclusive en el cribaje de las poliartritis indiferenciadas. (18-21)

La mayoría de trabajos descritos en la literatura muestran una alta especificidad (con cifras cercanas al 100%) de los Ac. Anti-CCP en el diagnóstico diferencial de la AR sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. No obstante y a pesar de su alta especificidad no son parte de los criterios diagnósticos de la misma. (18,19,21)

En el caso del RHUPUS donde se sobreponen dos enfermedades con fisiopatología diferente, en las que coexiste como parte de su diagnóstico la afección articular, y que por definición incluye la presencia de marcadores biológicos específicos, hace imperante el establecer parámetros específicos de la sobreposición como parte de su clasificación.

Con los avances en la determinación y medición sérica de los Ac. Anti CCP se intenta proponer a los mismos como parte de su diagnóstico con base en los resultados de una revisión retrospectiva en pacientes con diagnóstico de RHUPUS del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y una revisión sistemática de la literatura.

Hipótesis.

La presencia de Ac Anti-CCP y las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes con diagnóstico de RHUPUS, son semejantes a los reportados en la literatura y pueden constituir un criterio diagnóstico específico del sobreposición de lupus y artritis reumatoide .

Material y Métodos.

Mediante un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo se realizó la revisión del registro de la consulta externa del servicio de reumatología del CMN 20 de noviembre y se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de RHUPUS de acuerdo a los criterios del ACR para el diagnóstico de Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión propuestos para nuestro estudio.

Criterios de Inclusión

- Todos los pacientes del servicio de reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de RHUPUS vistos por consulta externa en el periodo comprendido entre junio del 2007 y junio del 2008.
- Aquellos pacientes con diagnóstico de RHUPUS que cuenten con determinación de los niveles de Ac. Anti-CCP.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de RHUPUS que no cumplan de forma completa criterios diagnósticos con base en los propuestos por el ACR para ambas entidades.
- Pacientes que no cuenten con determinación cuantitativa de los niveles séricos de Ac. Anti-CCP.

Criterios de Eliminación

- Todos aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión pero que por algún motivo no se cuente con resultado en impreso de los Ac. Anti-CCP al momento de concluir el estudio.

Se recabaron datos de los expedientes clínicos de cada manifestación clínica y serológica establecidas en los criterios del ACR para clasificación de LES y AR que condicionaron el diagnóstico de RHUPUS en cada paciente y se recolectaron en un formato común: Tabla de recolección de datos (Anexo 1).

Los niveles de Ac. Anti-CCP se catalogaron de acuerdo a su nivel en cuatro grupos:

- < 20 UI Negativo
- 20 – 39 Positivo débil
- 40 – 59 Positivo moderado
- > 60 Positivo Fuerte

Los resultados se organizaron y se tabularon con base en la tabla de recolección, describiéndose y graficándose las características demográficas y clínicas de cada individuo y del grupo de estudio.

Se revisaron y recolectaron con base a una revisión de las bases de datos Pubmed, Ovid, Science Direct y MD consult, todos los estudios que incluían reportes, series de casos de pacientes con RHUPUS incluyendo aquellos que contaban con la determinación de Ac Anti-CCP, mismos que se correlacionaron con nuestros resultados y con base a una revisión sistemática se establecieron las bases que permiten sugerir los criterios de clasificación para RHUPUS.

La valoración estadística se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión para determinar las características de nuestra población, y coeficiente de correlación para determinar la posible asociación entre variables.

Resultados

Se encontraron un total de nueve pacientes con diagnóstico de RHUPUS con base a los registros de la consulta externa de nuestro servicio dos de ellos se excluyeron de nuestro estudio, uno por no contar con determinación cuantitativa de los niveles de Ac. Anti-CCP y uno más con diagnóstico evolutivo inicial de AR y a pesar de contar con la determinación cuantitativa de Ac. Anti-CCP a títulos elevados, datos referidos de sintomatología en relación a LES (nunca evidenciada por un médico) y positividad actual para ANAs y anti-DNAs, contaba con un perfil inmunológico previo negativo y subsecuente uso de Anti- TNF.

Se incluyeron un total de siete pacientes todas mujeres (100%), con una edad promedio de 44 años, en rango 37 a 59 años. Tres de las cuales presentaron como manifestación inicial LES (42.8%) y 58.2% de AR. Un promedio de 7 años para el diagnóstico de AR y 9.4 años para el diagnóstico de LES.

El número promedio de criterios para AR fue de 5 y para el diagnóstico de LES fue de 6.5, siendo las manifestaciones más comunes en estos últimos (excluyendo a las manifestaciones articulares) la fotosensibilidad, las úlceras orales y la positividad en el perfil inmunológico para Ac. Anti-DNAs, 71.4% para cada uno.

Cuatro de las pacientes presentaron afección hematológica (57.4%) todas con leucopenia y solo una de ellas presentó concomitantemente trombocitopenia (25%)

Ninguna de nuestras pacientes presentó dentro de sus manifestaciones, nódulos, afección neurológica o lesiones discoides para el diagnóstico de AR o LES respectivamente.

A diferencia de lo reportado en la literatura nuestras pacientes presentaban una alta prevalencia de afección renal; cuatro contaban con el diagnóstico de nefritis lúpica (57.4%), siendo el tipo más común el tipo IIA (50%) y en dos de los cuatro casos a diferencia de lo reportado en la literatura presentaban títulos elevados de factor reumatoide (50%) en promedio de 581 UI / ml.

Se determinó positividad para el FR en 6 de nuestras pacientes (85.7%) y cuatro de ellas (66.6%) presentaban títulos altos del mismo. Así mismo se encontraron cambios radiográficos en seis de las siete correspondiente al 85.7%, con datos de artropatía erosiva en cuatro de ellas (66.6). Debiendo mencionarse aparte que en la única paciente sin evidencia radiográfica en relación a AR, el tiempo de evolución del diagnóstico era de solo seis meses, situándola como una AR temprana y no siendo la radiografía simple el método diagnóstico ideal en su caso.

Los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (Ac. Anti-CCP) fueron positivos en seis casos (85.7%) todos (100%) en rangos superiores a 60UI situándolos como fuertemente positivos. Existiendo una relación directa entre la positividad de los mismos y la evidencia de erosiones en nuestra población (Coeficiente de correlación +1).

Encontrando una estrecha semejanza entre nuestros resultados y los previamente publicados para un predominio en el sexo femenino, el número promedio de criterios diagnósticos para AR y LES, así como para la presencia de erosiones y positividad para los Anti-CCP.

Tabla 4 Características clínicas y serológicas de nuestros pacientes con RHUPUS

Características	1	2	3	4	5	6	7	Total
Edad (años)	43	38	39	52	43	57	36	44
Sexo F/M	F	F	F	F	F	F	F	7/0
AR criterios								
Rigidez Maturina	+	+	+	-	+	-	+	5(71.4%)
Artritis en 3 o mas articulaciones	+	+	+	+	+	+	+	7(100%)
Artritis Simétrica	+	+	+	+	+	+	+	7(100%)
Artritis en Manos	+	+	+	+	+	+	+	7(100%)
Nódulos Reumatoides	-	-	-	-	-	-	-	0
Factor Reumatoide	+(72)	+(410)	+(752)	+(681)	-	+(212)	+(74)	6 (85.7%)
RX	+(Er)	+(Er)	+(Ne)	+(Er)	-	+(Er)	+(Ne)	6(85.7%)
Años de Dx	2	9	20	1.5	0.5	5	20	7
No Criterios	6	6	5	5	4	5	6	5
LES Criterios								
Eritema Malar	+	+	+	+	+	+	+	7
Lupus Discoide	-	-	-	-	-	-	-	0
Ulceras Orales	+	-	+	-	+	+	+	5(71.4%)
Fotosensibilidad	+	+	-	-	+	+	+	5(71.4%)
Artritis	+	+	+	+	+	+	+	7(100%)
Serositis	-	-	-	-	-	-	-	0
Renal	-	NL III	NL IIA	-	NL VA	-	NL IIA	4(57.4%)
Neurológico	-	-	-	-	-	-	-	0
Hematológico	-	-	L-L	L-L	L-L, T	-	L-L	4(57.4%)
ANAs	+ HD	+ MG	+HD + SM	+HD	+ HD + SM	+HD	+ HD + SM	7(100%)
Inmunológico	-	DNAds	DNAds	-	DNAds	DNAds	DNAds	5(71.4%)
No Criterios	5	6	7	4	8	6	8	6.5
Años de Dx	18	2	12	5	10	13	6	9.4
Anti-CCP	+(172) Fp	+(197) Fp	+(68) Fp	+(433) Fp	+(1260) Fp	+(311) Fp	-	6(85.7%)

Tabla 4. Presenta las características clínicas y serológicas nuestra población de pacientes con RHUPUS, desglosándose por cada criterio del ACR para la sobreposición de AR y LES. Enmarcado entre paréntesis se encuentra el porcentaje de algunas de las mismas. Se citan los números promedios de criterios para cada patología y el total así com porcentaje de pacientes que presentaron Anticuerpos Anti-Peptidos Cíclicos Citrulinados (Ac. Anti-CCP) y los niveles de los mismos. AR, Artritis Reumatoide; LES, Lupus Eritermatoso Sistémico; F, Femenino; M, Masculino; ANAs, Anticuerpos antinucleares; DNAds, anticuerpos anti-DNA de doble cadena; SM anticuerpos contra el antígenos SM; HM, Homogéneo Difuso; MG, moteado Grueso.

Tabla 5
COEFICIENTE DE CORRELACION

	Ac Anti-CCP	Erosiones
Pos.	6	4
Neg.	1	3

C.C. = +1

Tabla 5. Coeficiente de correlación entre los resultados obtenidos para las variables: A; nivel de Ac. Anti- CCP y B; presencia de erosiones en nuestra población.

Tabla 6 Comparativa de nuestros resultados y los reportes de la literatura

Características	Amezcuca	Cohen	Panush	Brand	Simón	Martínez	Vega
No Pacientes	7	11	6	11	22	5	7
Edad Media (años)	44	60	35	52	45	44.2	44
Sexo F/M	7/0	9/2	5/1	11/0	22/0	5/0	7/0
AR criterios							
Rigidez Maturina	3	11	6	11	22	3	5(71.4%)
Artritis en 3 o mas articulaciones	7	11	6	11	22	5	7(100%)
Artritis Simétrica	7	11	6	11	22	5	7(100%)
Artritis en Manos	7	11	6	11	22	5	7(100%)
Nódulos Reumatoides	0	5	2	2	9	0	0
Factor Reumatoide	5	10	4	11	22	2	6 (85.7%) 6(85.7%) 4 (ER)
RX	7 (ND)	9 (Er)	4 (Er)	6 (Er)	22(Er)	5(Er)	4 (ER)
No Promedio Criterios	5.14	6.2	5.3	5.7	6.4	5	5
LES Criterios							
Eritema Malar	5	6	3	2	16	4	7
Lupus Discoide	1	1	2	1	1	0	0
Ulceras Orales	5	2	0	4	13	1	5(71.4%)
Fotosensibilidad	4	3	1	6	18	4	5(71.4%)
Serositis	3	4	0	5	12	2	0
Renal	2	7	1	7	5	2	4(57.4%)
Neurológico	1	0	0	0	0	0	0
Hematológico	7	11	4	5	19	5	4(57.4%)
ANAs	7	11	6	11	22	5	7(100%)
Inmunológico	4	11	2	11	22	4	5(71.4%)
No Promedio Criterios	5.57	5.3	4.5	5.1	6.5	5.4	6.5
Anti-CCP Pos	4 (57%)	ND	ND	ND	ND	4(80%)	6 (85.7%)

Tabla 6. Presenta las características clínicas y serológicas por Autor de los estudios representativos de pacientes con RHUPUS, comparados contra nuestros resultados. Observándose una semejanza en cuanto a las características demográficas, clínicas y serológicas en cuanto a nuestros resultados con respecto a los reportes de la literatura.

Discusión

El síndrome de sobreposición denominado Rhupus, es una enfermedad poco conocida y con datos bibliográficos que no son concluyentes y que la sitúan tanto como una verdadera coexistencia de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, pero también como una variante de la afección articular en LES.

Con una etiopatogenia en la que los datos aún son escasos, existiendo reportes descriptivos desde la década de los 60s y más recientemente de alteraciones genéticas y serológicas relacionadas con el mismo, siendo en este último apartado en donde la determinación de los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados, los cuales se han involucrado de forma altamente específica en la patogenia de la artritis reumatoide, confiriéndole un carácter de factor pronóstico y de clasificación sobre todo en aquellas formas tempranas o indiferenciadas, han cobrado una mayor importancia para intentar demostrar que se trata de dos entidades fisiopatogenicamente diferentes coexistiendo en individuos susceptibles.

Si a esto aunamos que existen manifestaciones comunes para ambas entidades tanto clínicas como serológicas, algunas inclusive como parte de sus criterios de clasificación, tales como el factor reumatoide el cual presenta en AR una alta sensibilidad con moderada especificidad y que se ha determinado en hasta el 30% de los pacientes con LES. Los ANAs una manifestación común a todos los pacientes con LES y que se puede presentar en pacientes con AR en promedio del 20%. Manifestaciones tales como las serositis (pleuritis y pericarditis) clínicamente indistinguibles y que solo pueden diferenciarse por la presencia de células LE, y serología positiva en el caso del LES. Las citopenias que pueden estar presentes en ambas entidades guardando relación con la actividad para el LES pero también con efectos adversos del tratamiento en ambas entidades. Y finalmente la inducción de serología positiva para autoanticuerpos tales como los ANAs y DNAs por medicamentos actualmente de amplio uso en AR como los inhibidores del TNF α .

En nuestros resultados, los cuales son semejantes a los previamente reportados en otras serie de casos, se demuestra una correlación directa positiva entre la presencia de Ac. Anti-CCP y la evidencia radiográfica de erosiones, mismo que apoyado en el carácter de la definición de Rhupus de presentar anticuerpos altamente específicos justifica, ante una clínica y serología compartida en diversos aspectos como los mencionados previamente, la inclusión para su clasificación de la determinación de los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados. Pudiendo dejar fuera la presencia del factor reumatoide dentro de los criterios para AR y la Artritis dentro de los de LES, ya justificada por las características específicas de la artritis en AR. Así mismo ante la presencia de serositis de ser posible evaluar el líquido pleural en búsqueda de células LE y autoanticuerpos. Y finalmente ante un perfil inmunológico positivo para LES, descartar el uso previo, y/o la seroconversión debida a, bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa u otro fármaco relacionado con lupus like.

En la actualidad a pesar de un mayor estudio de la enfermedad no existen criterios para su clasificación. Por lo que con base en lo anteriormente mencionado en la siguiente tabla se proponen los criterios a emplearse para la clasificación de Rhupus, que pudieran permitir discriminar a aquellos pacientes con manifestaciones comunes de ambas enfermedades, presentadas en el contexto evolutivo de una sola entidad. Y que nos ayuden a una mayor comprensión posterior de la etiopatogenia de la enfermedad o el poder descartarla como una verdadera sobreposición. Mismos que deber ser sometidos a validación.

Tabla 7 Criterios de Clasificación de Rhupus (Vega-Irazoque)

Artritis Reumatoide	Lupus Eritematoso Sistémico
Rigidez Matutina	Eritema Malar
Artritis en 3 o mas articulaciones	Lupus Discoide
Artritis en manos	Fotosensibilidad
Artritis simétrica	Ulceras Orales
Nódulos Reumatoides	Serositis
Anti- CCP	Afección Renal
Cambios Radiográficos	Alteraciones Neurológicas
	Trastorno Hematológico
	Alteración Inmunológica
	Anticuerpos Antinucleares

- Debiendo cumplirse para ambas entidades, de acuerdo a lo postulado por el ARC, cuatro criterios de cada una, y de acuerdo a la definición de la sobreposición que uno de ellos sean anticuerpos específicos.
- Debiendo de ser posible en el caso de la serositis, el análisis de líquido pleural en búsqueda de células LE o autoanticuerpos.
- Descartar históricamente el uso de fármacos Anti-TNF, en pacientes cuyo primer diagnóstico sea AR, o que haya pasado un tiempo suficiente de lavado del fármaco.
- Para aquellos casos en los que la radiología simple no sea concluyente, valorar el uso de técnicas más específicas, al igual que para aquellos pacientes en los que el diagnóstico de AR corresponda a una variedad temprana.

Conclusiones

- La definición actual de Rhupus plantea la necesidad de, mas allá de las manifestaciones clínicas, la presencia de marcadores biológicos altamente específicos para su diagnostico. Existiendo en el caso del LES, no así para la AR por lo que se vuelve necesario la inclusión de los mismos como parte de su clasificación.
- Aun no existe evidencia suficiente de que la coexistencia de LES y AR presente un comportamiento clínico especial.
- La mayoría de los pacientes tienen de forma inicial el diagnostico de AR, agregándose progresivamente signos y síntomas compatibles con LES.
- Un número menor de pacientes presenta como manifestación inicial el diagnostico de LES, desarrollando manifestaciones posteriores compatibles con Artritis Reumatoide, en una rango aproximado de 10 años.
- Existe un predominio amplio del sexo femenino para la sobreposición.
- Nuestros resultados arrojan una relación directa positiva entre la presencia los Ac. Anti-CCP y la afección articular. Pero de acuerdo a reportes bibliográficos su ausencia de no excluye una afección erosiva en pacientes Rhupus.
- Las terapéuticas actuales, blanco especificas como los agentes biológicos, hacen imperante el poder diferenciar a aquellos pacientes con una verdadera sobreposición de aquellos que solo presentan manifestaciones comunes a ambas entidades, ya que podrían excluirse de una terapéutica útil a aquellos con sospecha de sobreposición por un riesgo erróneo de exacerbación de las manifestaciones lupicas en el caso de los Anti-TNF.

Referencias

1. Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E: **'Rhus syndrome'**. *Arch Intern Med* (1988) 148:1633-1636.
2. Martinez JB, Valero AJ, Restrepo JF: **Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature**. *Clin and Exp Rheum* (2007) 25: 47-53.
3. Amezcua L, Springall R, Marquez R, Gómez L: **Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhus': a cross-sectional study**. *Arthritis Research & Therapy* (2006) 8: 1-5.
4. Rotehfield NF, Lim AA: **Systemic Lupus Erythematosus Evolving into Rheumatoid Arthritis**. *Journal of Rheumatology* (2006) 33: 188-190.
5. Simon JA, Granados J, Cabiedes J, Morales J: **Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with 'Rhus'**. *Lupus* (2002) 11: 287-292.
6. Fernández A, Quintana G, Rondón F: **Lupus arthropathy: a case series of patients with rhus**. *Clin Rheumatol* (2006) 25: 164-167.
7. Richter M, Steiner G, Smolen J: **Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analysis of a distinct clinical and serological subset**. *British journal and rheumatology* (1998) 37: 421-424.
8. Damián G, Cabiedes J and Cabral A: **Anti-citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy**. *Lupus* (2008) 17, 300-304
9. Hitomi K, Yamasaki O, Asagoe K: **A mutilating arthropathy, "rhus hands" associated with multiple synovial cysts in patient with systemic lupus erythematosus**. *Journal of Dermatology* (2006) 33:415-418.
10. Martinez J, Valero A, Bautista J: **Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature**. *Clinical and experimental rheumatology* (2007) 25:47-53
11. Cohen M, Webb J: **Concurrence of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus**. *Ann Rheum Dis* (1987) 46: 853-858. Lee David M, Wienblatt Michael E. **Rheumatoid Arthritis**. *The Lancet* (2001) 358: 903-911.
12. Goronzy Jörgen J, Weyand Cornelia M et al. **Rheumatoid Arthritis**. *Immunological Reviews* (2005) 204: 55-73.
13. Alamano Y, Alexandros A et al. **Epidemiology of adult rheumatoid arthritis**. *Autoimmunity Reviews* (2005) 4: 130-136.
14. Fierestein Gary S. **Evolving concepts of rheumatoid arthritis**. *Nature* (2003) 423: 356-361.
15. García de Vicuña R, García Ortiz A. **Artritis Reumatoide (I) Etiopatogenia**. *Medicine* (2005) 9: 1805-1814.
16. Khurana R, Mark Berney S. **Clinical aspects of rheumatoid arthritis**. *Pathophysiology* (2005) 12: 153-165.
17. Rojas-Vilarraga A, Calvo E. **Diagnostic images in rheumatoid arthritis**. *MEDUNAB* (2006) 9: 108-119.
18. Gómez A: **Anticuerpos antipeptidos citrulinados en la artritis reumatoide**. *Rev esp reumatol* (2004) 31: 155-168.
19. Gómez A: **Anticuerpos anti- PCC**. *Rev esp reumatol* (2005) 32: 85-87.
20. Makrygiannakis D, Klint E: **Citrullination is an inflammation – dependent process**. *Ann Rheum Dis* (2006) 65: 1219-1222.

21. Rycke L, Peene I, Hoffman E: **Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological progression rate, and extra articular manifestations.** Ann Rheum Dis (2004) 63: 1587-1593.
22. Hoffman I, Penne I: **Presence of rheumatoid factor and antibodies to citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus.** Ann Rheum Dis (2005) 64: 330-332.
23. Avouac J, Gossec L, Dougados M: **Diagnostic and predictive value of anti cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review.** Ann Rheum Dis (2006) 65: 845- 851.
24. Arnett F, Steven M, Edworthy M: **The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.** Arthritis and rheumatism (1988) 31: 315-324.
25. Nishimura K, Sugiyama D: **Meta- analysis: Diagnostic accuracy of anti – cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis.** Ann inter Med (1997) 146: 146- 808.
26. López F, González C, Monteagudo I: **Autoanticuerpos en la artritis reumatoide.** Revista española de reumatología suplementos (2002) 1: 27-35.
27. Van R, Derksen R, Katar L: **Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus.** Ann Rheum Dis (1998) 57: 540-544.
28. Fernandez A, Quintana G, Matteson E: **Lupus arthropathy: historical evolution from deforming arthritis to rhupus.** Clin Reumatol (2004) 23: 523-526.
29. Labowitz R, Schumacher R: **Articular Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.** Ann inter Med (1971) 74: 911- 921.
30. Ching L, Manzi S, Ahearn M: **Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective.** Current opinion in rheumatology (2005) 17: 543-549.
31. Petri M: **Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus.** Rheum Dis Clin N Am (2005) 31: 245-254.
32. Tan E, Cohen S, Fries J: **The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.** Arthritis and Rheumatism (1982) 25: 1271-1277.
33. Madelyn T, Owen P, Dunphy J: **Associations of erosive arthritis with anti cyclic citrullinated peptide antibodies and MCH Class II alleles in systemic Luus Erythematosus.** J Rheumatol (2008) 35: 77-83.

Anexo 1

Tabla De Recolección De Datos Por Paciente

NOMBRE		
SEXO		
EDAD		
FOLIO		
INICIO PA		
CRITERIOS DE CALSIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO		
Eritema Malar:		
Lupus Discoide:		
Fotosensibilidad:		
Ulceras Orales:		
Artritis:		
Serositis:		
Afección Renal:		
Alteraciones Neurologicas:		
Trastorno Hematológico:		
Alteración Inmunológica:		
ANAs y Patrón:		
CRITERIOS DE CLASIFICACION DE ARTRITIS REUMATOIDE		
Rigidez Matutina		
Artritis en 3 o mas articulaciones		
Artritis en manos		
Artritis simétrica		
Nódulos Reumatoides		
Factor Reumatoide		
Cambios Radiográficos		
Ac Anti- CCP		