



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOBREVIVENCIA EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
GENERALIZADO (LEG) Y LINFOMA, EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE
MÉXICO.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. EVERARDO MUÑOZ ANAYA

ASESORES DE TESIS:

DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ

DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA. INCMNSZ

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA. INCMNSZ

MÉXICO DF. 14 DE NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

PROFESOR TITUTAL DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN

JEFE DE ENSEÑANZA INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. JUANITA ROMERO DÍAZ

ASESOR DE TESIS DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

Agradecimientos:

A mis padres por su apoyo incondicional, para realizar todos mis proyectos.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.

II. MARCO TEÓRICO.

1.- Generalidades sobre Lupus eritematoso generalizado.

2.- Lupus eritematoso generalizado y malignidad.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

IV. JUSTIFICACIÓN.

V. HIPÒTESIS.

VI. OBJETIVOS.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

1.- Diseño del estudio.

2.- Población de estudio.

2.1.Criterios de inclusión.

2.2.Criterios de exclusión.

3.- Variables y métodos de evaluación.

4.- Plan de análisis estadístico.

VIII. RESULTADOS.

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

X. ANEXOS.

XI. BIBLIOGRAFÍA.

INTRODUCCIÓN:

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) se considera el prototipo de las enfermedades autoinmunes, afectando múltiples órganos. Entre estas afecciones se encuentran las renales, articulares, cutáneas, hematológicas, sistema nervioso central y cardiopulmonares. Esta entidad patológica afecta en mayor medida a mujeres jóvenes. Causando una disfunción del sistema inmunológico.

Recientemente se ha descrito un incremento moderado de malignidad en estos pacientes, especialmente de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin por lo que la presente tesina aborda aspectos sobre la prevalencia y las características de los pacientes del Instituto con Lupus eritematoso generalizado y linfoma. Tiene como finalidad lograr una adecuada descripción de las características de estos pacientes, historia terapéutica, serologías, sobrevida y que se tenga un mayor conocimiento sobre la población de pacientes con dichas patologías de nuestro Instituto, ya que en México no se ha realizado un estudio de esta índole y por lo tanto siendo el Instituto un centro de referencia de enfermedades autoinmunes a nivel nacional, proporciona información sobre estos pacientes en nuestro país.

MARCO TEÓRICO:

Generalidades sobre Lupus eritematoso generalizado:

El lupus eritematoso generalizado es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por daño celular y tisular mediado por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo. Afecta la piel, articulaciones, pulmón, riñones, sistema nervioso central, a nivel hematológico y en serosas, además estos pacientes presentan anormalidades inmunológicas, especialmente la producción de anticuerpos antinucleares. La etiología de esta entidad aún es desconocida, algunos autores han propuesto un rol importante de los factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales.(6)

Factores hormonales: Dentro de los factores hormonales se dice que contribuyen mediante un mecanismo desconocido. El cromosoma X podría contribuir independientemente de la hormonas, ya que en estudios realizados en ratones macho y hembra castrados que han sido manipulados genéticamente para expresar XX,XO,XY o XXY, la presencia de dos cromosomas X incrementa la severidad de la enfermedad. (23,6)

En otros estudios se ha observado que alteraciones en el cromosoma X ocurren en los linfocitos periféricos de mujeres con enfermedades auto inmunes, con mayor proporción que en controles de edades similares.(23)

Factores ambientales: Dentro de estos factores desencadenantes se ha implicado al tabaquismo, exposición a rayos ultravioleta, elementos endógenos similares a virus y virus como el virus de Epstein Barr .(6)

Factores genéticos: Familiares de primer grado de pacientes con Lupus eritematoso generalizado tienen aproximadamente 30 veces mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad en comparación con individuos sin familiares afectados. Se ha confirmado la importancia de los genes que están asociados con la respuesta inmune e inflamación, en estudios recientes se han identificado como loci con riesgo para Lupus eritematoso generalizado TNP1,PRDM1,JAZF1,UHRF1BP1 y IL10. (12)

Efectos epigenéticos: esto se refiere a cambios en la expresión de genes causados por mecanismos distintos a alteraciones en las secuencias de DNA . Siendo esto por la metilación del DNA, modificación post translacional de las histonas, lo cual puede ser tanto heredado o modificado por el medio ambiente.(12)

El Lupus eritematoso generalizado se presenta más frecuentemente en mujeres entre los 20 y 30 años de edad, siendo más frecuente entre las mujeres con una relación hombre mujer de 1 a 7. El curso clínico es variable y se puede caracterizar por la presencia de periodos de remisión y recaídas agudas (4)

Se ha reportado una prevalencia de lupus eritematoso generalizado en la población general de 20 a 150 casos por 100,000 habitantes y en mujeres una prevalencia de 164 por 100,000 habitantes. Observándose un incremento del triple en la incidencia de esta enfermedad en los últimos años (4,5)

El diagnóstico de esta enfermedad es un diagnóstico clínico, no existe un dato único que lo pueda establecer y este se basa en los criterios desarrollados por el Colegio Americano de Reumatología, esta clasificación se basa en 11 criterios que presentamos a continuación (5) :

1.Eritema malar: Eritema fijo; plano o elevado sobre las eminencias malares y que respeta los surcos naso labiales.

2.Lesiones discoides: placas eritematosas con hiperqueratosis: puede ocurrir cicatrización atrófica en lesiones antiguas.

3.Fotosensibilidad: Exantema cutáneo como resultado de una reacción inusual a la exposición solar. Referida por el paciente u observada por un médico.

4.Ulceras orales: Ulceras orales o nasofaríngeas, indoloras, observadas por el medico.

5.Artritis no erosiva: Que involucre 2 o más articulaciones periféricas caracterizadas por inflamación, derrame y dolor a la palpación.

6.Pleuritis o pericarditis: Pleuritis documentada por derrame pleural o diagnostico de frote por un médico. Pericarditis diagnosticada por cambios electrocardiográficos, frote pericárdico o derrame pericárdico.

7. Renal: Proteinuria persistente mayor de 0.5 g al día o más de +++ en tira o la presencia de cilindros urinarios.

8.Neurológico: Psicosis en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas. Convulsiones en ausencia de drogas o alteraciones metabólicas.

9. Hematológica: Leucopenia menor de 4,000 en dos ocasiones. Anemia hemolítica con reticulocitosis.Linfopenia menor de 1500 en dos ocasiones.Trombocitopenia menor de 100,000 en ausencia de tóxicos.

10. Inmunológico: Anticuerpos anti-DNA, Anti-Sm, anticuerpos anti-fosfolípidos.

11. Anticuerpos antinucleares positivos: Títulos anormales de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o ensayo equivalente.

Se puede decir que un paciente tiene Lupus eritematoso generalizado si cuenta con cuatro o más manifestaciones presentadas dentro de los criterios ya sea de manera simultánea o seriada, durante cualquier intervalo de tiempo. Con una especificidad de 95% y sensibilidad del 85% para establecer el diagnóstico de LEG. Si el paciente cumple menos de cuatro criterios el diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado aún es posible y este depende del juicio clínico.(22)

Recientemente se han revisado los criterios de SLICC, esta clasificación se basa en los siguientes criterios:

Criterios clínicos:

1. Lupus cutáneo agudo: eritema malar, rash maculopapular, fotosensibilidad, epidermólisis tóxica necrotizante.

2. Lupus cutáneo crónico: eritema discoide clásico(localizado o generalizado), lupus hipertrófico, lupus discoide/liquen plano, paniculitis, lupus eritematoso timidus.

3. Ulceras orales: paladar, boca, lengua o nasales.

4.Alopecia (que no deja cicatrices): cabellos rotos visibles, con adelgazamiento difuso o fragilidad del cabello.

5.Sinovitis que afecta 2 o más articulaciones: con flogosis, o rigidez matutina que dura más de 30 minutos.

6.Serositis: dolor pleurítico típico que dure más de 1 día o derrame pleural o frote pleural. Dolor pericárdico típico que dure más de 1 día o derrame pericárdico o frote pericárdico o cambios electrocardiográficos.

7.Renal: índice proteína/creatinina o recolección de orina de 24 horas que representen 500 mg de proteína/24hrs o eritrocitos en muestra de orina.

8.Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía craneal o periférica, estado confusional agudo (en ausencia de otras causas).

9.Anemia hemolítica.

10.Leucopenia: menos de 4000/ mm³ leucocitos por lo menos una vez (en ausencia de otras causas como síndrome de Felty e hipertensión portal) o linfopenia menor a 1000/mm³ (en ausencia de otras causas conocidas como esteroides, drogas o infección).

11.Trombocitopenia: menos de 100,000/mm³ por lo menos una vez (en ausencia de causas conocidas como hipertensión portal, purpura trombocitopenica trasbotica)

Criterios inmunológicos:

1.Ana positivos.

2.Anti-DNAds : mayor al rango del laboratorio o dos veces mayor al rango del laboratorio si son realizados por ELISA.

3.Anti –Sm: presencia de anticuerpo hacia el antígeno nuclear Sm.

4.Anti fosfolípidos positivos: determinados de la siguiente manera: anticoagulante lúpico positivo, reagina plasmática rápida falsamente positiva, títulos positivos de anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG o IgM), títulos positivos de anticuerpos anti-B₂-glicoproteína I (IgA,IgG, IgM).

5.Complemento bajo: C3 bajo, C4 bajo, CH50 bajo.

6.Coomb´s directo positivo : en ausencia de anemia hemolítica.

El diagnóstico se establece con 4 criterios, incluyéndose por lo menos un criterio clínico y uno inmunológico. El aspecto mas importante de estos criterios es que el diagnóstico se puede establecer si el paciente cuenta con una biopsia renal compatible con nefritis lúpica según lo descrito por la Sociedad Internacional de nefrología/Sociedad de patología renal,

acompañada de anticuerpos específicos de lupus eritematoso generalizado positivos. Estos criterios tienen una mayor sensibilidad que los criterios del Colegio Americano de Reumatología. Sensibilidad de 97%, especificidad 84%. Los criterios de SLICC son una clasificación alternativa para su uso en investigación y clínica. Estos criterios validados son más consistentes con los nuevos conceptos de la patogénesis del lupus eritematoso generalizado.(22)

Dentro de los anticuerpos observados hasta el 94% de los pacientes cursan con elevación de anticuerpos antinucleares en cualquier momento y 76% al inicio de la enfermedad. Los anticuerpos SSB se asocian con fotosensibilidad, serositis y trombosis presentándose en 27% al momento del diagnóstico y 49%% en cualquier momento. Los anticuerpos anti-RNP se presentan en el 21 % de los pacientes al momento del diagnóstico y 35% en cualquier momento, asociándose a mayor prevalencia de miositis, linfadenopatía y fenómeno de Raynaud. Los anticuerpos Sm se presentan en 31% al momento del diagnóstico y 49 % en cualquier momento asociados a úlceras orales. Se considera el principal marcador de actividad de Lupus eritematoso generalizado a los Anticuerpos anti DNA que se presentan en 34% de los pacientes al momento del diagnóstico y 71% en cualquier momento, estos se han asociado con alta prevalencia de nefropatía lúpica y

anemia hemolítica.(5,6)

Es crucial establecer la severidad de la actividad, existen varias escalas validadas , entre las que se incluyen ECLAM, BILAG, LAI,SIS,SLAM y SLEDAI. Estas escalas se han desarrollado en el contexto de estudios observacionales prolongados y se ha observado que son predictores de daño y mortalidad y que reflejan cambios en la actividad de la enfermedad.

Lupus eritematoso generalizado y malignidad:

Por algunos años hubo un gran debate acerca de si los pacientes con Lupus eritematoso generalizado presentaban un mayor riesgo de cáncer en comparación con la población general, siendo una particular preocupación el cáncer de pulmón y los trastornos hematológicos.

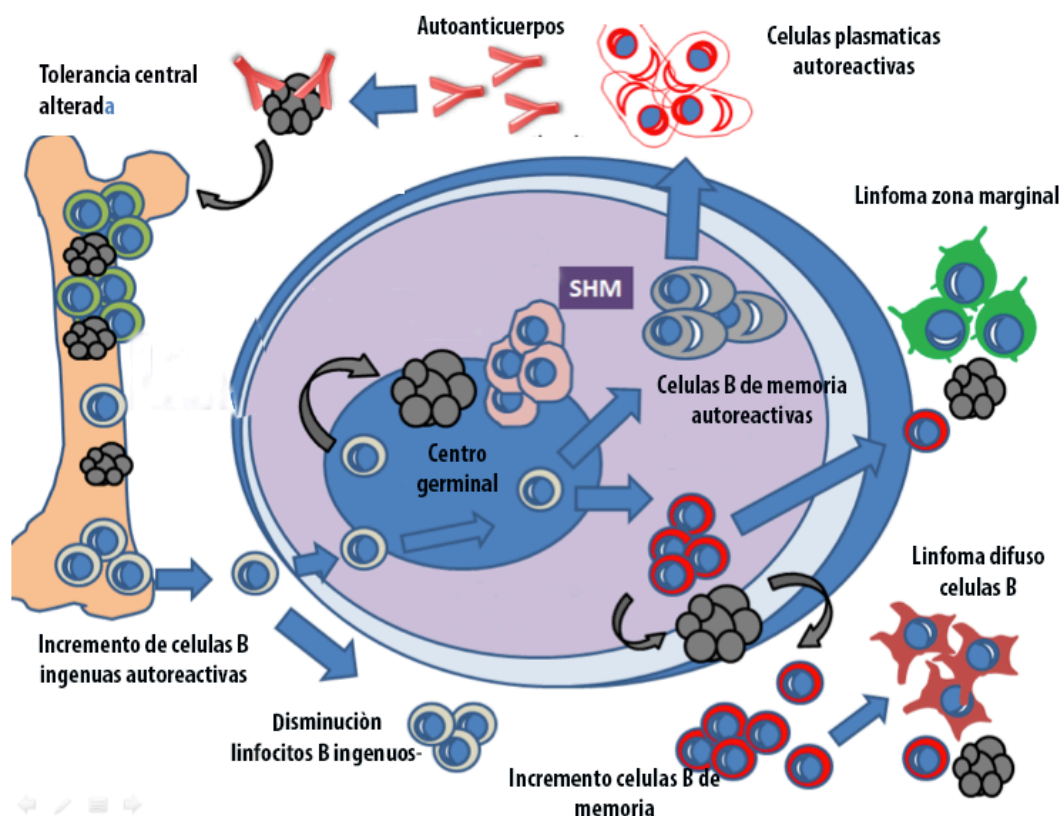
Actualmente, algunos estudios han sugerido un incremento moderado de malignidad en pacientes con Lupus eritematoso generalizado, a expensas de neoplasias hematológicas, observándose un incremento particular de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin (7), siendo un riesgo especialmente importante para linfoma de células B difusas, de subtipos agresivos (2,1).

En un estudio, en el cual se utilizó una cohorte de 5175 pacientes con lupus, se estableció un riesgo relativo de cáncer comparado con la población general de 1.25 (95% CI 2.63,4.93). Con una mayor incidencia de linfoma no Hodgkin, siendo esta tres veces mayor que la población general (riesgo relativo de 2.86, CI95% 1.96, 4.04). confirmándose estos datos en un estudio multicéntrico donde se observó un incremento de todos los cánceres con una SIR de 1.15 (95% CI 1.05,1.27) y un incremento dramático de malignidad hematológica, particularmente de Linfoma no Hodgkin con SIR 3.64 (95% CI 2.63,4.93).

Se ha demostrado que hay varios tipos de linfomas que se desarrollan en pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes, el linfoma que se ha reportado con mayor frecuencia es el linfoma no Hodgkin, representando el 88% de los casos, de éstos el linfoma difuso de células B fue el subtipo más frecuente, representando el 30% de los casos, también se ha descrito la relación de las enfermedades autoinmunes con el linfoma de Hodgkin (3,19).

El lupus eritematoso generalizado confiere inmunodeficiencia en el paciente, la asociación entre las enfermedades autoinmunes y las enfermedades linfoproliferativas es compatible con este estado de inmunosupresión.(1)

Se ha propuesto la teoría de que existe una alteración de la eliminación de las células apoptóticas en la médula ósea y ganglios linfáticos por una tolerancia central alterada, que induce una estimulación amplificada de células B auto reactivas, lo cual incrementa el riesgo de daño del DNA y por lo tanto génesis de linfoma, aunado a que linfocitos B ingenuos reconocen auto antígenos y se convierten en linfocitos B de memoria y células plasmáticas que producen auto anticuerpos lo cual provoca una continua activación de células B de memoria e incrementa el riesgo de desarrollo de linfoma difuso de células B .(11)



Aun así no se conoce de manera precisa la patogénesis del lupus eritematoso generalizado y los linfomas relacionados, quedando aún en discusión si influyen mutaciones germinales, mutaciones somáticas, la sobre estimulación del sistema inmunológico o la disfunción de la vigilancia inmunológica facilitada por la inmunosupresión de la enfermedad o de la terapia inmunosupresora(3).

Se ha observado que hay una tendencia de que los pacientes con Lupus eritematoso generalizado que desarrollan linfoma, presenten linfoma en sitios extranodales, lo cual es un marcador de mal pronóstico, para el linfoma en general. También se ha observado que estos pacientes suelen presentar linfoma en estadios avanzados.(7)

En algunos estudios se ha descrito que algunas características clínicas se asocian con el desarrollo de linfoma no Hodgkin. Anemia hemolítica que se ha asociado con un riesgo relativo de 3.2 (95% CI 2.0,5.0), anticuerpos antifosfolípidos con un RR de 2.0 (95% CI 1.0, 4.1) (8)

Los pacientes con Lupus eritematoso generalizado y Linfoma presentan un patrón bimodal de mortalidad, con un grupo de pacientes que fallece poco tiempo después del diagnóstico de linfoma (primer año) y el resto de

pacientes presentando una supervivencia bastante razonable con una supervivencia a 5 años del 50%. (8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El lupus eritematoso generalizado confiere inmunodeficiencia en el paciente, la asociación entre las enfermedades autoinmunes y las enfermedades linfoproliferativas es compatible con el concepto de una activación crónica de las células B y T como un factor desencadenante para el desarrollo de malignidad particularmente en enfermedades como lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica y artritis reumatoide. Mas aún se desconoce la verdadera patogénesis de esta asociación, quedado a discusión si influyen la disfunción de la vigilancia inmunológica secundaria al efecto inmunosupresor del tratamiento o del Lupus eritematoso generalizado, así como la sobre estimulación del sistema inmunológico.

JUSTIFICACIÓN:

En estudios previos se ha identificado que los pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG) tienen mayor riesgo de presentar linfoma cuando se compara con la población general de la misma edad. Sin embargo, en las poblaciones estudiadas hasta el momento, predomina el grupo étnico caucásico en quienes se ha identificado que la incidencia de lupus ocurre a una edad mayor comparado con los grupos hispanos y afroamericanos (35 vs 25 años respectivamente). Conocer la prevalencia, las características clínicas y el impacto en la sobrevida de pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin en pacientes con lupus eritematoso generalizado en nuestro Instituto sería de gran interés ya que se trata de uno de los centros de referencia más grandes en enfermedades autoinmunes a nivel nacional.

HIPÓTESIS:

Hipótesis primaria:

Los pacientes con Lupus eritematoso generalizado tendrán una mayor prevalencia de linfomas que la población general, siendo esta a expensas de linfomas no Hodgkin.

Hipótesis secundarias:

Los pacientes con Lupus eritematoso generalizado y linfoma no Hodgkin tendrán linfomas con subtipos histológicos difusos de células B en estadios avanzados.

Los pacientes con Lupus eritematoso generalizado tendrán una menor supervivencia en comparación con pacientes solo con Lupus eritematoso generalizado.

OBJETIVOS :

1.- Conocer cual es la prevalencia de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en la población de pacientes con LEG en el INCMNSZ.

2.- Conocer las características demográficas, clínicas del lupus y aquellas relacionadas con el linfoma en los pacientes con lupus eritematoso generalizado y linfoma.

3.- Conocer subtipos histológicos de los pacientes con linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en la población de pacientes con LEG en el INCMNSZ.

4.- Comparar la sobrevida de pacientes con lupus eritematoso generalizado y linfoma con la sobrevida de pacientes con lupus eritematoso generalizado del INCMNSZ.

5.- Determinar tipo de terapia inmunosupresora y dosis acumuladas en pacientes con lupus eritematoso generalizado que desarrollan linfoma de Hodgkin y no Hodgkin en la población de pacientes con LEG en el INCMNSZ.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Diseño. Estudio de casos y controles

Selección de la población de estudio. Se revisaron detalladamente los registros de todos los pacientes ingresados en las áreas de hospitalización, urgencias o terapia intensiva del Instituto nacional de nutrición Salvador Zubiràn entre 1984 y 2012 cuyos diagnósticos fueron lupus eritematoso generalizado. Entre todos ellos, se identificó a aquellos con lupus más linfoma de Hodgkin y lupus más linfoma no Hodgkin y se revisó cuidadosamente toda la información de los expedientes para extraer la información sobre las características demográficas, características de la enfermedad, serológicas y la relacionada con el subtipo histológico del linfoma.

Definición de Caso. Pacientes con LEG más diagnóstico de linfoma identificados en el periodo de estudio señalado previamente.

Definición de Control. Pacientes con LEG sin linfoma seleccionados al azar del registro completo de pacientes con LEG incluidos en el periodo de estudio (1987-2012) y pareados por edad, genero y fecha de diagnóstico del

lupus eritematoso generalizado. Para fines de este estudio, se obtuvieron 3 casos por cada control.

La información se vació en un formato estandarizado, generado específicamente para este proyecto.

Criterios de inclusión:

Se ingresaron en el estudio todos los casos en los cuales se contó con el expediente clínico completo de los pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado según criterios clínicos o del colegio americano de reumatología que desarrollaron Linfoma de Hodgkin o Linfoma no Hodgkin.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron los pacientes en los cuales el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se estableció antes que el de Lupus eritematoso generalizado.

Se excluyeron los pacientes en los cuales el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin se estableció antes que el de Lupus eritematoso generalizado.

Variables a estudiar.

A) Demográficas: sexo, índice de masa corporal y tabaquismo.

B) Tratamiento inmunosupresor con dosis acumulada hasta el desarrollo de linfoma en los casos.

C) Tratamiento inmunosupresor con dosis acumuladas a fecha de seguimiento al azar en el caso de los controles.

D) Tiempo de evolución de Lupus eritematoso generalizado antes de diagnóstico de linfoma.

E) Edad al diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado.

F) Edad al diagnóstico de Linfoma.

G) Edad al momento de defunción.

H) Tiempo de evolución de linfoma al momento de la defunción.

I) Laboratoriales: títulos de anticuerpos ANA (patrón), anti DNAs, complemento, serología Epstein Barr.

J) Tipo de actividad de LEG.

K) Sobrevida a 5 años.

Estadística:

1.- Estadística descriptiva para los datos demográficos en todos los pacientes.

2.- En cuanto a las características de los pacientes, aquellas que comprendan variables numéricas se describieron con medianas, mínimo y máximo; para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Para la comparación entre grupo se empleó U-Mann Withney para variables continuas y Prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

RESULTADOS:

Se encontró un total de 4,984 pacientes con diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado en la base de datos del archivo del Instituto Nacional de Nutrición en el periodo de Enero de 1987 a Diciembre del 2012, de los cuales 3 también contaban con el código para diagnóstico de linfoma de Hodgkin y 11 con el código para diagnóstico de linfoma no Hodgkin. Se revisaron todos esos expedientes. De los cuales 2 de los casos con código para LEG y linfoma Hodgkin y 2 con código para LEG y linfoma no Hodgkin, no existía suficiente información médica para confirmar ambos diagnósticos, o uno de los diagnósticos se encontraba mal codificado.

Se confirmaron 8 casos con diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado y Linfoma no Hodgkin en los cuales el diagnóstico de LEG precedía el diagnóstico de Linfoma y 1 caso con diagnóstico de Lupus eritematoso generalizado y linfoma de Hodgkin en el cual el diagnóstico de LEG precedía al diagnóstico de Linfoma.

Presentando una prevalencia de 0.16% para Linfoma de Hodgkin y 0.02% para Linfoma no Hodgkin.

En total se incluyeron 27 controles. Las características de ambos grupos se encuentran listados en la tabla 1.

La mediana de edad al diagnóstico de LEG para los casos fue 28 años (13-59 años), para los controles 24 años (14-63 años), del grupo de los casos 5 pacientes eran masculino (56%).

Las características demográficas de ambos grupos se encuentran listadas en la tabla 2.

La mediana de edad al diagnóstico de Linfoma fue de 31 años (23-68 años), la mediana de duración de LEG al diagnóstico de Linfoma fue 34 meses (3-239 meses).

Características clínicas y criterios de lupus

La mediana de número de criterios de la ACR para el grupo de casos 6 (5-7), para el grupo control 5 (4-8), ninguno de los pacientes del grupo de casos presentó lupus discoide, presentándolo 2 (7 %) del grupo control, presentaron eritema malar 7 (78 %) del grupo de casos y 10 (37 %) del grupo de controles (P=0.05), del grupo de casos 4 (44 %) presentaron úlceras orales y del grupo de controles 7 (26 %), el 89 % de ambos grupos presentaron artritis y el 22% de ambos grupos presentaron serositis, cuatro (44 %) del grupo de casos y catorce (52 %) del grupo de control presentaron

manifestaciones renales. Presentaron manifestaciones neurológicas dos (22%) del grupo de casos y cinco (19%) de grupo de controles, se encontró una mayor tendencia a presentar manifestaciones hematológicas en el grupo de pacientes con LEG y linfoma 7 (78%) que en el grupo de LEG 13 (48%), ocho (89 %) del grupo de casos presentaban criterios inmunológico y del grupo de controles veintisiete (100 %), del grupo de casos el 100 % presentaban ANA positivos y 25 (93 %) del caso de controles los presentaron. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en las características de la enfermedad de ambos grupos. (Tabla 4)

El patrón de ANA se presenta en la tabla 5, se observó que el grupo de pacientes con LEG y Linfoma presentaron con mayor frecuencia un patrón moteado 6 (67%) y el grupo de controles 1 (4%) siendo estadísticamente significativo (<0.001).

Las serologías AntiSSA/Ro, Anti-SSB/La y serología para Epstein-Barr se encuentran listadas en las tablas 6 y 7 respectivamente.

Características clínicas e histopatológicas en los pacientes con linfoma.

Se encontró un caso de Linfoma de Hodgkin (11%) predominio linfocítico asociado a Epstein Barr y ocho casos de Linfoma no Hodgkin (89%), en los

casos de linfomas no Hodgkin se encontró un predominio de Linfoma de células T , seis casos de ocho (75%), un caso de Linfoma de células grandes estirpe B (12.5%) y en uno de los casos no se contaba con el reporte del subtipo histológico. (Tabla 8)

El 100% de los casos de linfoma no Hodgkin se encontraron en estadios avanzados, 3 casos en estadio IV (38%) y 5 casos en estadio III (62.5%).

Sobrevida

La sobrevida a 1,3 y 5 años del diagnóstico de lupus eritematoso generalizado en ambos grupos fue del 100%. La sobrevida de los pacientes con LEG y linfoma posterior al diagnóstico de linfoma fue del 89% a 1,3 y 5 años y 78% a 10 años. La causa de defunción en los pacientes con LEG y linfoma fue en 2 casos secundario a procesos infecciosos y en un caso a cáncer de ovario.

Tratamiento empleado

Uno de nueve pacientes (11%) del grupo de casos y uno del grupo de controles (4%) recibieron tratamiento con AINES, Siete (78%) del grupo de casos y veinticinco (93%) de los controles recibieron esteroides, con una mediana de dosis acumulada para el grupo de casos de 17.7 gr (9.3-44 gr) y de 23.4 gr (5.9-72 gr) para el grupo de controles, cinco de nueve (56%) del grupo de casos y once de veintisiete (41%) del grupo de controles recibieron

tratamiento con antimalaricos con un tiempo de uso de 36 meses (5-72 meses) para el grupo de casos y de 15.5 meses (rango 5-74 meses) para el grupo de controles, cuatro (44%) del grupo de casos y quince (56%) de grupo de controles recibieron azatioprina durante su seguimiento, con una dosis acumulada de 123.3 gr (51-177.7 gr) para el grupo de casos y de 110.7 gr (3.6-828 gr) para el grupo de controles, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para alguno de los tratamientos recibidos. (Tabla 11)

Tabla 1 Grupos (casos y controles)

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n=27	P
Edad al ingreso en años	28(16-62)	24(16-63)	0.98
Edad al diagnóstico LEG	28(13-59)	24(14-63)	0.91
Genero: femenino	4(44%)	12(44%)	1.0

Tabla 2 Características demográficas

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n=27	P
Peso (Kg)	61(39-76)	56(38-92)	0.89
Talla (mts)	1.63(1.5-1.8)	1.6(1.4-1.8)	0.61
IMC	22(16-25)	22.5(15-30)	0.43

Tabaquismo	4(44)	8(30)	0.44
n(%)			
Estado civil			
n(%)			
Casado	2(22)	8(30)	
Soltero	6(67)	13(48)	
Divorciado	0	3(11)	
Unión libre	0	3(11)	
Viudo	1(11)	0	
Escolaridad			
n(%)			
Nula	0	1(4)	
Primaria	1(11)	0	
Secundaria	0	7(26)	
Bachillerato	2(22)	10(37)	
Licenciatura	6(67)	9(33)	

Tabla 3 Seguimiento

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n=27	P
Seguimiento (meses)	34 (3-239)	45(5-259)	0.83

Tabla 4 Características clínicas y serologías

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n= 27	P
Número de criterios	6 (5-7)	5 (4-8)	0.14
Eritema malar n-%	3 (33)	14 (52)	0.45
Lupus discoide n-%	0	2 (7)	1.0
Fotosensibilidad n-%	7 (78)	10 (37)	0.05
Ulceras orales n-%	4 (44)	7 (26)	0.41
Artritis n-%	8 (89)	24 (89)	1.0
Serositis n-%	2 (22)	6 (22)	1.0
Renal n-%	4 (44)	14 (52)	1.0
Neurológico n-%	2 (22)	5 (19)	1.0
Hematológico n-%	7 (78)	13 (48)	0.24
Inmunológico n-%	8 (89)	27 (100)	0.25
ANA n-%	9 (100)	25 (93)	1.0
Sjogren Sec.	0	0	

Tabla 5 Serología (Patrón de ANA)

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n= 27	P
Homogéneo n(%)	3(33)	17(63)	0.15
Moteado n(%)	6(67)	1(4)	<0.001
Otro N(%)	0	7(26)	

Tabla 6 Serología (RO/LA)

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n=27
Anti-SSA/RO y antiSSB/LA Determinado n(%)	2(22)	9(33)

Tabla 7 Serología Epstein Barr

Variable	LEG con Linfoma n=5	LEG: Controles n=0
Serología Epstein-Barr n-%	5 (100)	0

Tabla 8 Tipos, Subtipos y desenlace de Linfoma en 9 pacientes con LEG

Paciente	Tipo de Linfoma	Subtipo	Estadio	Resultado (meses posterior a diagnóstico de linfoma)
1	No Hodgkin	Células grandes estirpe B CD20+,BCL,CD30+	IVB	Finado(129) Infección
2	No Hodgkin	Cutáneo T primario CD30+	IIIB	Finado(4) Infección
3	Hodgkin	Predominio linfocítico asociado a Epstein Barr	IIA	Vivo (169)
4	No Hodgkin	T citotóxico con necrosis extensa asociado a Epstein Barr CD3+,CD20-,CD56-,CD8+,CD5+ ND	IIIB	Vivo (15)
5	No Hodgkin		IVB	Finado (84) Ca Ovario
6	No Hodgkin	Células T periférico fenotipo citotóxico CD3+,CD4+,CD8+.	IIIB	Vivo (35)
7	No Hodgkin	Estirpe T morfología anaplasica	IIIB	Vivo (40)
8	No Hodgkin	Células T periférico fenotipo citotóxico asociado a Epstein Barr	IVB	Vivo (40)
9	No Hodgkin	células T periférico no específico, CD 20-,CD3+, CD2+,EMA+/-	IIIB	Vivo (35)

Tabla 9 Sobrevida de casos y controles a 1,3 y 5 años posterior al diagnóstico de LEG

Va	1 año	3 años	5 años
LEG con Linfoma n=9	100%	100%	100%
LEG: Controles n=27	100%	100%	100%

Tabla 10 Sobrevida de pacientes con LEG y linfoma a 1,3,5 y 10 años posterior al diagnóstico de linfoma

	1 año	3 años	5 años	10 años
LEG con Linfoma n=9	89%	89%	89%	78%

Tabla 11 Terapia inmunosupresora

Variable	LEG con Linfoma n=9	LEG: Controles n=27	P
AINES n-%	1 (11)	1 (4)	0.44
Prednisona n-%	7 (78)	25 (93)	0.26
Dosis acumulada Prednisona (gr)	17.7 (9.3-44)	23.4 (5.9-72)	0.92
MMF n-%	0	7 (26)	0.16
Antimalaricos n-%	5 (56)	11 (41)	0.47
Tiempo uso antimalaricos (meses)	36 (5-72)	15.5 (5-74)	0.46
Ciclofosfamida n-%	0	5 (19)	0.30
Azatioprina n-%	4 (44)	15 (56)	0.71
Dosis acumulada azatioprina (gr)	123.3 (51-177.7)	110.7 (3.6-828)	0.92

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES :

Según lo descrito en la literatura se ha observado que el Linfoma no Hodgkin es más común entre los hombres, lo cual se ve reflejado en la población de casos, ya que se observó un 56% de pacientes del sexo masculino. Lo cual no es lo descrito para LEG ya que la literatura describe una relación hombre mujer de 1 a 7.

La anticipación es un término que describe a los sujetos que tienen determinantes genéticos importantes para la presentación de cáncer que requieren escrutinio a edades más tempranas que la población general. Para la población general se ha descrito que el diagnóstico de LNH se establece a una edad de entre 60 a 65 años, en nuestro grupo de pacientes se encontró que tenían una mediana de edad de 31 años (23-68), lo cual es considerablemente menor a lo descrito para esta patología, esta situación se podría explicar bien por la predisposición a su desarrollo causada por el LEG o a que nuestro grupo de pacientes presente una distribución por edad más joven de pacientes que la población general, por lo que no podemos concluir que la presentación más temprana tenga orígenes genéticos.(13)

La edad de presentación del LEG fue una mediana de 28 años, lo que concuerda con lo descrito para pacientes con LEG en población hispana, la mediana de duración del LEG antes del diagnóstico de Linfoma fue de 34 meses (rango 3-239) lo cual es un tiempo considerablemente menor a lo descrito por Bernatsky et al de 6.7 años, Bjornadal et al de < de 10 años y K. King et al de 17.8 años.

El Linfoma no Hodgkin de células T representando el 89% en los casos de linfoma no Hodgkin fue el más frecuente, contrario a lo descrito para pacientes con LEG y Linfoma por Bernatsky et al, K.King et al, B Lofstrom et al, ya que en sus estudios se encontró un predominio de Linfoma difuso de células B. La cohorte de pacientes con LEG y linfoma que encontramos tenían una mediana de evolución de LEG a linfoma menor a lo encontrado en otros estudios, la probabilidad de exposiciones extrínsecas podría incrementarse con la duración de LEG, también la inmunopatología podría variar de acuerdo al tiempo de evolución, por lo cual sería de gran interés determinar si el tiempo de evolución podría influir en los tipos histológicos, si los pacientes que presentan evolución de LEG corta previo al diagnóstico de linfoma tienen diferentes subtipos histológicos en comparación con los pacientes que tienen evoluciones más prolongadas del LEG previo al diagnóstico de linfoma.(13)

Las características de la enfermedad, en cuanto a actividad y serologías fueron similares en ambos grupos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, lo cual confirma lo publicado en estudios previos por Bernatsky et al, no encontrándose una relación clara entre la actividad de LEG y el riesgo para desarrollar Linfoma, al contrario de lo que se ha descrito para otras enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide, en las cuales se ha encontrado una clara relación de la actividad y el riesgo de linfoma.(9)

En nuestro estudio ambos grupos casos y controles recibieron tratamiento con antimalaricos, esteroides y azatioprina, con dosis acumuladas calculadas sin diferencias estadísticas, por lo que se puede concluir que el uso de agentes inmunosupresores no parece tener una asociación con el desarrollo de Linfoma en los pacientes con lupus eritematoso generalizado, esto es consistente con estudios que se han realizado previamente en los cuales no se ha encontrado asociación entre las terapias inmunosupresoras y el linfoma relacionado con LEG.

Anexos:

Hoja de recolección de datos casos:

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

FORMATO DE CAPTURA DATOS DE PACIENTES CON LEG y LINFOMA

INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

No. Caso: _____ Registro _____ Edad _____ Sexo _____ 1(Hombre) 2 (Mujer)
Nombre _____ 1er Apellido _____ 2do. Apellido _____
Tel () _____ Última cita: _____ Residencia _____
FI: _____ FN: _____
Estado: _____ Ocupación: _____
Escolaridad: _____ Peso: _____, Talla: _____, IMC: _____ Meses de evolución: _____
Tabaquismo _____ () positivo () negativo

DIAGNÓSTICOS:

Diagnóstico de LES: Fecha: _____ Edad: _____
Diagnóstico de Linfoma: Fecha _____ Edad: _____
Tiempo desde diagnóstico de LES a diagnóstico de Linfoma: _____
Estado actual del paciente : Vivo () Finado () Fecha: _____ Edad: _____
Tiempo desde diagnóstico de LES a defunción del paciente: _____
Tiempo desde diagnóstico de Linfoma a defunción del paciente: _____

Causa de la defunción: _____

OTROS DIAGNÓSTICOS:

Diagnóstico de Sjogren secundario: _____ 1(si) 2(no)

HISTOLOGÍA: Estadio: _____

1.- Tipo histológico: 1.- Linfoma de Hodgkin 2.- Linfoma no Hodgkin

2.- Subtipo histológico: _____

3.- Serología Epstein-Barr : Disponible: _____ 1(si) 2(no) estado: _____ 1(positiva) 2(negativa)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1.- Cutanea : _____ (1.eritema malar,2.eritema discoide,3.fotosensibilidad,4.ulceras orales)

2.- Musculoesquelética : _____ (1.- Artritis no erosiva)

3.- Actividad en serosas : _____ (1.pericarditis,2.derrame pericardico,3.pleuritis,4.derrame pleural)

4.- Actividad renal : _____ (1.proteinuria, 2.falla renal)

5.- Actividad neurológica : _____ (1.psicosis, 2.convulsiones)

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

6.- Actividad hematológica : ____ (1.leucopenia,2.anemia hemolítica,3.Infopenia,4.trombocitopenia)

LABORATORIOS:

1.- ANA : ____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible) patron:

2.- DNA doble cadena : ____ 1(positivo) 2 (negativo) 3(no disponible)

3.- Antifosfolípidos : ____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible)

4.- SSA: ____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible)

5.-SSB: ____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible)

6.- Niveles C3: ____ 1(normales) 2(bajos) 3(no disponible)

7.- Niveles C4: ____ 1(normales) 2(bajos) 3(no disponible)

TRATAMIENTO DE LEG

Aines : ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Esteroides: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Micofenolato: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Hidroxicloroquina o cloroquina: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Ciclofosfamida: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Azatioprina: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Metotrexato: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Ciclosporina: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Hoja de recolección de datos controles:

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

FORMATO DE CAPTURA DATOS DE PACIENTES CON LES (Controles)

INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA

No. Caso: _____ .Registro _____ Edad _____ Sexo _____ 1(Hombre) 2 (Mujer)
Nombre _____ 1er Apellido _____ 2do. Apellido _____
Tel () _____ Ultima cita: _____ Residencia _____
FI: _____ FN: _____
Estado: _____ Ocupación: _____
Escolaridad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Meses de evolución: _____
Tabaquismo _____ () positivo, () negativo

DIAGNÓSTICOS:

Diagnóstico de LES: Fecha: _____ Edad: _____
Estado actual del paciente : Vivo () Finado () Fecha: _____ Edad: _____
Tiempo desde diagnóstico de LES a defunción del paciente: _____
Causa de la defunción: _____

OTROS DIAGNÓSTICOS:

Diagnóstico de Sjogren secundario: _____ 1(si) 2 (no)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- 1.- Cutanea : _____ (1.eritema malar,2.eritema discoide,3.fotosensibilidad,4.ulceras orales)
- 2.- Musculoesqueletica : _____ (1.- Artritis no erosiva)
- 3.- Actividad en serosas : _____ (1.pericarditis,2.derrame pericardico,3.pleuritis,4.derrame pleural)
- 4.- Actividad renal : _____ (1.proteinuria, 2.falla renal)
- 5.- Actividad neurologica : _____ (1.psicosis, 2.convulsiones)
- 6.- Actividad hematologica : _____ (1.leucopenia,2.anemia hemolitica,3.Infopenia,4.trombocitopenia)

LABORATORIOS:

- 1.- ANA : _____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible) patron:
- 2.- DNA doble cadena : _____ 1(positivo) 2 (negativo) 3(no disponible)
- 3.- Antifosfolipidos : _____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible)
- 4.- SSA: _____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible)
- 5.-SSB: _____ 1(positivo) 2(negativo) 3(no disponible)

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

6.- Niveles C3: ____ 1(normales) 2(bajos) 3(no disponible)

7.- Niveles C4: ____ 1(normales) 2(bajos) 3(no disponible)

TRATAMIENTO DE LES

Aines : ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Esteroides: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Micofenolato: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Hidroxiclороquina o cloroquina: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Ciclofosfamida: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Azatioprina: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Metotrexato: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Ciclosporina: ____ Dosis promedio: _____ Duración: _____

Referencias :

- 1.- Bernatsky et al .**Systemic Lupus and Malignancies**.*Co-Rheumatology* (2012)vol24, num2: 177-181.

- 2.- Jennifer K. King en al. **Characteristics of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Non –Hodgkin`s Lymphoma**.*ClinRheumatol* (2007)26:1491-1494.

- 3.- Ling Zhang. **Pathogenesis of Non – Hodgkin Lymphoma Derived From Inflammatory, Autoimmune or Immunologic Disorders**.*Hematologic Cancers: From Molecular Pathobiology to Targeted Therapeutics, Cancer Growth and Progression 14,DOI.Springer Science 2012*.

- 4.- George Bertias, Ricard Cervera, Dimitrios T Boumpas; **Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features**; *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*; edit 2012, pag 476-505

- 5.-**Guidelines for referral and management of Systemic Lupus Erythematosus in Adults**. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42 (9): 1785-1796.

6.- John A Mills; **Systemic Lupus Erythematosus Review**; *NEJM*; June 94;
Vol 330 No 26:1871-1879.

7.- Bernatsky,Rosalind Ramsey,Ann E Clarke. **Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned?**. *Best practice & research clinical Rheumatology*;23(2009):539-547

8.- B Löfdstroöm, C Backlin, C Sundstroöm, A Ekbom, I E Lundberg; **A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case- control study**. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1627–1632.

9.- Bernatsky, Ramsey-Goldman etal. **Lymphoma risk in systemic lupus. Effects of disease activity versus treatment**. *Ann Rheum Dis* 2013;00 1-5.

10.- Masaru Kojima, Shigeo Nakamura et al. ***Malignant Lymphoma in patients with Rheumatic Diseases other than Sjögren Syndrome: a Clinicopathologic Study of Five Cases and a Review of the Japanese Literature.*** *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(2) 84-90.

11.-Carlos Panizo and Ricardo García-Muñoz (2012). ***Lymphoproliferative Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Systemic Lupus Erythematosus***, Dr Hani Almoallim (Ed.), ISBN: 978-953-51-0266-3, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/systemic-lupus-erythematosus/lymphoproliferative-disordes-in-patients-with-systemic-lupus-erythematosus>

12.- C.Tsokos. ***Mechanisms of Disease Systemic Lupus Erythematosus.****NEJM* 2011 Dic .365;22.

13.- Bernatsky en al. ***Non Hodgkin`s Lymphoma in Systemic Lupus Erythematosus.*** *Ann Rheum Dis* (2005) 64:1507-1509.

14.- Bernatsky et al. ***Non-Hodgkin`s Lymphoma-Meta-analyses of the Effects of Corticosteroids and Non-steroidal Anti-inflammatories.*** *Rheumatology* (2007),46:690-694.

15.-Turesson et al. ***Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases.*** *Rheumatology* 2013;52:5-15.

16.- Pettersson et al. ***Increased Risk of Cancer in Patients with Systemic lupus Erythematosus.*** *Annals of Rheumatic Diss.*(1992)51:437-439.

17.- Bernatsky et al. ***Hodgkin`s Lymphoma in Systemic Lupus Erythematosus.*** *Rheumatology* (2007)46:830-832.

18.- Zintzaras et al. ***The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases.*** *Arc Int Med*(2005)165:2337-2344.

19.- Anderson,Gadalla et al. **Population-Based Study of Autoimmune Conditions and the Risk of Specific Lymphoid Malignacies.***Int J Cancer*(2009)125(2)398-405.

20.-Sliesoraitis et al. **Methotrexate-Induced Hodgkin Disease in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus.***JAOA*(2009)109:325-328.

21.- Bernatsky, Ramsey-Goldman et al. **Lymphoma in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus.** *Nature Clinical Practice Rheumatology.*(2006)vol2.No10.570-574.

22.- M.Petri,Orbai et al. **Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.** *ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686.*

23.- Svryd , Hernández-Molina, et al. **Review : X chromosome monosomy in primary and overlapping autoimmune diseases.**
Autoimmunity Reviews 11 (2012) 301–304.

24.- Conde.M.Bracci et al. **A Search for Overlapping Susceptibility Loci Between Non Hodgkin Lymphoma and Autoimmune Diseases.**
Genomics(2011)98(1)9-14.