



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MAURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**DIFERENCIAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS SISTÉMICA CON Y SIN SOBREPOSICIÓN CON OTRAS
ENFERMEDADES AUTOINMUNES.**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. OSWALDO RUVALCABA PEREZ**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2016





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.

DR. JESUS ARENAS ASUNA

Jefe de División de Educación en salud del HECMN La Raza

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Medicina Interna (UNAM)

DR. OSWALDO RUVALCABA PEREZ

Médico Residente de Medicina Interna

Número Definitivo del Protocolo: R-2014-3501-141

INDICE

I.	RESUMEN.....	4
II.	SUMMARY.....	5
III.	INTRODUCCIÓN.....	6
IV.	MATERIAL Y METODOS.....	10
V.	RESULTADOS.....	12
VI.	DISCUSIÓN.....	20
VII.	CONCLUSIONES.....	24
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	25
IX.	ANEXOS.....	29

RESUMEN

Título: Diferencias clínicas y serológicas en pacientes con Esclerosis Sistémica con y sin sobreposición con otras enfermedades autoinmunes.

Objetivo: Determinar la prevalencia de síndromes de sobreposición en pacientes con Esclerosis Sistémica (ES), diferencias clínicas y serológicas entre estos dos grupos.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de ES y dividieron en tres grupos, sobreposición, ESd y ESI. De cada uno se buscaron los principales anticuerpos relacionados con los diferentes síndromes de sobreposición (LES, SS, PM, DM, CBP, EMTC, Hipotiroidismo, SAAF) y su relación con fibrosis pulmonar. Análisis estadístico: medidas de tendencia central.

Resultados: Fueron 84 pacientes: 80 mujeres y 4 hombres. La prevalencia Síndrome de sobreposición fue de 30% (25 pacientes), de ESI 28 pacientes y ESd 31 pacientes. La sobreposición más común fue SS 33% (9 pacientes), el 100% de los pacientes con sobreposición presento ANAS positivos, la sobreposición fue más frecuente en el grupo de ESd 64%. El 42% de los pacientes con síndrome de sobreposición presento fibrosis pulmonar. La sobreposición se presenta en al ES después 4.2 años de evolución. Los anticuerpos más encontrados en sobreposición después de los ANAS fue Anti Ro 40%.

Conclusión: En pacientes con ES la sobreposición más frecuente fue el SS. El 42% de los pacientes con sobreposición presentó fibrosis pulmonar. La sobreposición sucede a la ES y es importante su identificación para un tratamiento oportuno.

Palabras clave: Esclerosis sistémica, Síndrome de sobreposición, Fibrosis pulmonar.

SUMMARY

Title: Clinical and serological differences in SSc patients with and without superimposition of other autoimmune diseases.

Objective: To determine the prevalence of overlapping syndromes in patients with systemic sclerosis and the clinical and serological differences between these two groups.

Material and methods: Retrospective study. Patients with diagnosis of SSc were divided into three groups overlap, SSd and SSI. Each primary antibody associated with different syndromes overlap (SLE, SS, PM, DM, PBC, MCTD, Hypothyroidism, AAS) and its relationship with pulmonary fibrosis were sought. Statistical analysis: measures of central tendency.

Results: Were 84 patients: 80 women and 4 men. The overlap syndrome prevalence was 30 % (25 patients), 28 patients SSI and SSd 31 patients. The most common overlap was SS 33% (9 patients). The 100 % of patients present with overlapping had positive ANAS, the superimposition was more frequent in the group of SSd 64 %. The 40% of patients with overlap syndrome present pulmonary fibrosis. Overlapping occurs after to 4.2 years of evolution. More antibodies found in overlaying after the ANAS was Anti Ro 40 %.

Conclusion: In patients with SSc the most frequent overlap was with SS. The 42% of patients with overlap syndrome present pulmonary fibrosis. In SSc, it is important to identify this syndrome and start appropriate treatment

Keywords: Systemic sclerosis, overlap syndrome, pulmonary fibrosis.

ANTECEDENTES

Los síndromes de sobreposición se definen como entidades clínicas que cumplen criterios de al menos dos enfermedades reumáticas autoinmunes, ocurriendo al mismo o en diferente tiempo en un solo paciente (1). En la Esclerosis Sistémica (ES), se han documentado sobreposición con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoide (AR), Polimiositis (PM), Dermatomiositis (DM), Síndrome de Sjögren (SS) (1), y recientemente se ha propuesto una nueva asociación con el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (SAAF) (2). La ES puede presentarse simultáneamente con enfermedades autoinmunes en órganos específicos como Cirrosis Biliar Primaria (CBP) y Hepatitis Autoinmune (HAI) (3), Además se ha demostrado asociación entre ES y afección tiroidea en especial con la fibrosis de la glándula tiroides y alteraciones autoinmunes que condicionan hipotiroidismo (4).

La prevalencia de Síndromes de sobreposición en ES varía de acuerdo a diferentes reportes. Un estudio en Londres que incluyó 1700 pacientes con ES un total de 332 pacientes (20%) presento Síndrome de sobreposición, de ellos el 42.8% presentaban miositis, el 32% AR, el 16.8% SS, el 8.4% LES (5), en otro estudio en Israel con 165 pacientes, 40 (24.2%) presentaban síndrome de sobreposición, (33 mujeres, 7 hombres con una edad promedio entre 60.5 ± 15.2 años, y con un tiempo de evolución de 10.4 ± 7.5 años) de ellos 19 pacientes presentaban PM/DM (11.5%, 47.5%), 17 pacientes AR (3.6%, 15%) y 2 pacientes con LES (1.2%, 5%) (3). La incidencia de SAAF en ES es alrededor de 7-13 % (2). Finalmente la prevalencia de enfermedades autoinmunes hepáticas como CBP es del 7-12%, y cerca del 15% con CBP presentaran ES (6).

La coexistencia de enfermedades reumáticas autoinmunes puede ser parcialmente explicada por la interacción de factores ambientales con factores genéticos que predisponen autoinmunidad en general y la presencia de manifestaciones clínicas específicas (7). Las manifestaciones clínicas observadas en pacientes con ES y síndromes de sobreposición son notablemente diferentes de aquellas observadas en pacientes con una sola enfermedad reumática autoinmune (1), como ejemplo la sobreposición entre ES y SS, se asocia más al tipo cutánea limitada de la ES y una frecuencia baja de fibrosis pulmonar (8), los pacientes con miositis y ES la variedad

difusa es más prevalente y se asocia con cardiomiopatía confirmada por resonancia magnética (9), en pacientes con LES y ES se puede presentar poliserositis, pancreatitis necrosis avascular de la cabeza femoral y leucoencefalopatía (3), en la sobreposición entre CBP y ES se han documentado una progresión más lenta y un mejor pronóstico en comparación con pacientes solamente con CBP (6), los pacientes con SS con anticuerpos anticentromero presentan más fenómeno de Raynaud (10)

En cuanto a las diferencias serológicas Pakozdi y cols encontró que de 332 pacientes con síndrome de sobreposición entre ES y otra enfermedad autoinmune se encontraron anticuerpos antinucleares 96.6%. Los anticuerpos anticentromero estuvieron exclusivamente presentes en la variedad cutánea limitada, siendo la asociación más común con SS 44.7%, no se encontró diferencias entre anticuerpos anti scl-70 entre las variedades limitada y difusa en sobreposición. El anticuerpo anti Ro fue más común en la sobreposición con SS y ES (29.8%) y el anti RNP más común en la sobreposición LES y ES (44%). Cerca del 50% de los pacientes presento elevaciones del factor reumatoide sin diferencia en los títulos entre los grupos de sobreposición, en cambio el péptido citrulinado se encontró de forma más frecuente en pacientes con datos clínicos de AR (5).

Hablando en concreto de los síndromes de sobreposición más importantes como ES/PM, ES/AR, es importante recalcar ciertos aspectos.

La afectación muscular en ES alcanza hasta frecuencia de 90% de los casos, clínica y electromiográficamente es similar a la que ocurre en PM-DM, sin embargo la severidad es menor. La sobreposición ES /PM define a un grupo de pacientes caracterizado por mialgias miosotis, puede presentar también signo de Gottron y eritema en heliotropo, cambios escleromatosos cutáneos, artritis/ artralgias y fenómeno de Raynaud en asociación con anticuerpos específicos de los que destacan antiPMSCcl, anti-Jo1, anti-Ku y anti-U2 snRP. (4)

La sobreposición entre ES y AR es de los más infrecuentes y de reciente descripción se caracteriza por artritis erosiva típica de AR y diferentes variantes de ES. De algunos pacientes con AR se ha descrito que luego de muchos años de evolución de la enfermedad (de 11 a 50 años), desarrollaron formas limitadas de esclerosis o síndrome de CREST incompleto (excepto calcinosis), asociados con positividad para anticuerpos típicos para ambas enfermedades, para el tratamiento de esta sobreposición son de utilidad los antiinflamatorios no esteroideos, también y de acuerdo a la agresividad de la artritis, pueden emplearse corticoesteroides y drogas modificadoras de la enfermedad como metrotexate. (4)

Otros términos que se debe mencionar son los siguientes: enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo que se refiere a aquellos pacientes que se evalúan en forma temprana y presentan manifestaciones clínicas que no permiten cumplir criterios de clasificación para entidad en particular. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) es una entidad que cursa con características clínicas de sobreposición y serológicas particulares (Anti RNP) por lo que se le considera una entidad diferente, aunque otros autores lo consideran un síndrome de sobreposición. (4-11)

En un estudio de 1999 de Jablonska y cols, mencionan a la EMTC como una de las sobreposiciones más comunes en ES junto con el síndrome de antisintetasa y la asociación a miositis y ES. En este estudio que incluyó 90 pacientes adultos y 20 pacientes pediátricos utilizando los criterios de Alarcón Segovia, para EMTC, se demostró en un seguimiento de 5-9 años la transformación a LES o ES cutánea limitada en cerca del 20%,. Los títulos altos de anti RNP estaban invariablemente presentes, al tiempo que aprecian anticuerpos específicos para cada una de las enfermedades específicas. (12)

Finalmente en un estudio alemán en el que se evaluaron las diferencias en la progresión entre pacientes con ES variedad difusa y la variedad limitada se evaluaron 3240 pacientes con ES, se encontró que el 10% de los pacientes cursaba con sobreposición con alguna otra enfermedad reumática autoinmune, estos pacientes desarrollaron de forma más temprana y más frecuente afectación

muscular (62.5%) que los pacientes diagnosticados con ES limitada (32.2%) o ES difusa (43.3%). La presencia de fibrosis pulmonar fue más frecuente y el involucro pulmonar fue más temprano en paciente con síndrome de sobreposición que en comparación con pacientes con ES limitada y ocurrió de forma más tardía en comparación con pacientes con ES difusa. La afectación cardiaca se presentó igualmente en un grado intermedio entre la variante limitada y difusa, concluyendo que la sobreposición de ES debería ser considerada como un diferente espectro de la ES, distinto de la variedad limitada y difusa, debidos a la diferente progresión de la enfermedad, distribución diferente de la presencia de anticuerpos específicos y diferente afectación a órganos específicos. (13) Dentro de este estudio alemán también se encontró que los pacientes jóvenes con ES presentaban con mayor frecuencia una presentación con síndrome de sobreposición con otra enfermedad autoinmune lo cual también es consistente con otro estudio japonés siendo esta característica otro dato que apoya a la clasificación de ES como un subtipo diferente (14).

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un diseño observacional, retrospectivo, comparativo. El objetivo del estudio fue determinar las diferencias clínicas y serológicas en pacientes con ES con y sin sobreposición con otras enfermedades reumáticas autoinmunes. Para ello se revisaron expedientes de pacientes adscritas al Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de ES. Los criterios de inclusión fueron expedientes de pacientes hombres y mujeres con edad mayor de 16 años, con diagnóstico de ES de acuerdo los criterios del ACR/EULAR 2013 (anexo 2), adscritos al hospital de especialidades CMN La Raza. De no cumplir con más del 80% de los datos requeridos los expedientes fueron excluidos, se revisaron un total de 102 expedientes. De los 102 expedientes además del diagnóstico de ES se buscó de forma intencionada la coexistencia con otra enfermedad autoinmune principalmente, AR, LES, síndrome de Sjögren, EMTC, SAAF, CBP, Hepatitis Autoinmune e Hipotiroidismo, esto de acuerdo a los criterios de clasificación propuestos para cada una de estas enfermedades, (Anexos). Se recabaron algunos otros datos en relación con la severidad de la enfermedad sobre todo la coexistencia de fibrosis pulmonar. Los pacientes se dividieron en tres grupos: Esclerosis Sistémica limitada, Esclerosis Sistémica difusa y Esclerosis sistémica y síndrome de sobreposición, para la evaluación de variables clínicas y serológicas. Las variables serológicas en este caso comprenden la determinación de anticuerpos como Anti Scl 70, ANAS, Anti RO, Anti La, Anti Sm, Anti RNP, Anti Jo1, Anti cardiolipinas IgM e IgG, anticuerpos antimitocondriales, ANCA, además de reactantes de fase aguda principalmente PCR, otros marcadores séricos como complemento (C3 y C4), realizándose la busca en el sistema central de laboratorio (MODULAB).

El análisis descriptivo se realizó por medio de porcentajes, mientras que las variables continuas se presentaron utilizando media y \pm desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartil.

La prevalencia global se determinará dividiendo el número de casos totales entre la población expuesta o total. La prevalencia de síndrome de sobreposición se

determinará dividiendo el número de sujetos con síndrome de sobreposición entre la población total de estudio y posteriormente se determinará la razón de prevalencia.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 103 expedientes de pacientes, de los cuales se excluyeron 18 por no contar con los datos suficientes, revisando finalmente 85 expedientes con la información completa. De estos predomina el género femenino 95% (81 pacientes) y masculino 5% (4 pacientes). La media de edad fue de 57.24 ± 14 para el grupo de ESd, 55.8 ± 14 para el de ESl y 50.59 ± 12 para el grupo de sobreposición. (Tabla 1)

CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS Y DE LABORATORIO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA Y SINDROME DE SOBREPOSICION (n=85)			
	ESD (n=31)%	ESL (n=28)%	SOBREPOSICIÓN (n=26)%
EDAD	57.24 ± 14	55.8 ± 14	50.59 ± 12
Hombres	2 (6)	2(7)	0
Mujeres	29 (94)	26(93)	26 (100)
Edad de inicio	45 ± 10	44 ± 10	50 ± 6
Sobreposición más frecuente	-----	-----	Síndrome de Sjögren 9 (34)
Patrón de ANA predominante	Moteado fino 18(58)	Anticentrómero 11(39)	Moteado Fino 6(23)
ASCL70	10(32)	3(11)	4(15)
Fibrosis pulmonar	16(51)	8(28)	11(42)

Tabla 1 Características de la población con ES con y sin sobreposición

La prevalencia de síndrome de sobreposición alcanzó un 30.5% (26 pacientes), siendo la sobreposición más común el síndrome de Sjögren 34% (9 pacientes), seguido de Lupus Eritematoso Sistémico 15.3% (4 pacientes), Hipotiroidismo 15.3% (4 pacientes), Cirrosis Biliar Primaria 15.3% (4 pacientes), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo 8%(2 pacientes) Artritis Reumatoide 3.8% (1 paciente)

Dermatomiositis 3.8% (1 paciente) y Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos 3.8% (1 pacientes). (Grafico 1)

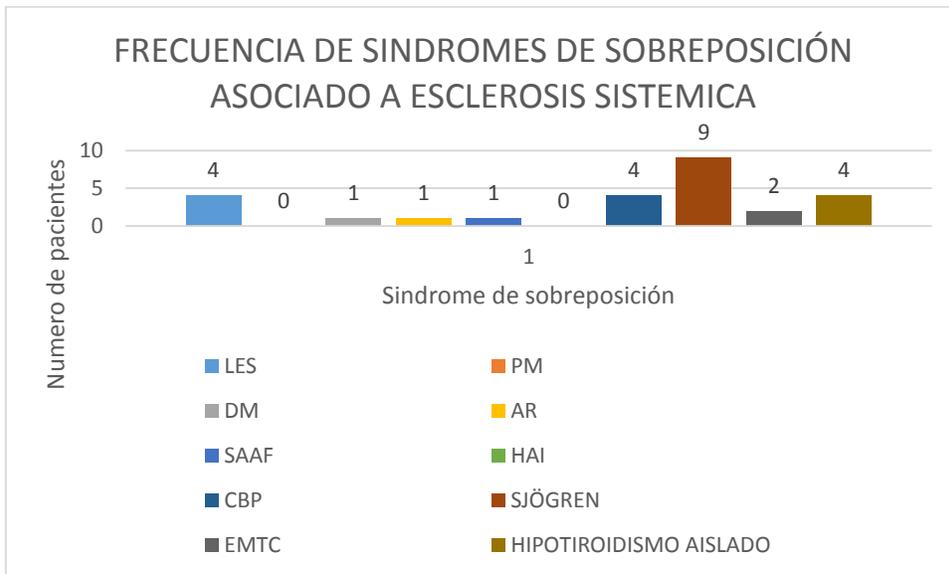


Grafico 1. Prevalencia de Síndromes de Sobreposición en ES.

En el análisis por subtipos de Esclerosis Sistémica, de los 26 pacientes que presentaron síndrome de sobreposición el 65% (17 pacientes) pertenecían al subtipo ESd y 35 % (9 pacientes) a el subtipo ESI, En la variedad ESd la sobreposición más frecuentes fue grupos el síndrome de Sjögren 35.2% (6 pacientes), le siguen Hipotiroidismo 17.6% (3 pacientes), CBP 17.6% (3 pacientes) LES 11%(2 pacientes) y AR , SAAF y EMTC 6 % cada una (1 paciente). En la variedad ESI la sobreposición más común fue Síndrome de Sjögren 33% (3 pacientes), LES 22.2% (2 pacientes), y al final EMTC, Hipotiroidismo, DM y CBP 11 % cada una (1 paciente). (Grafico 2).

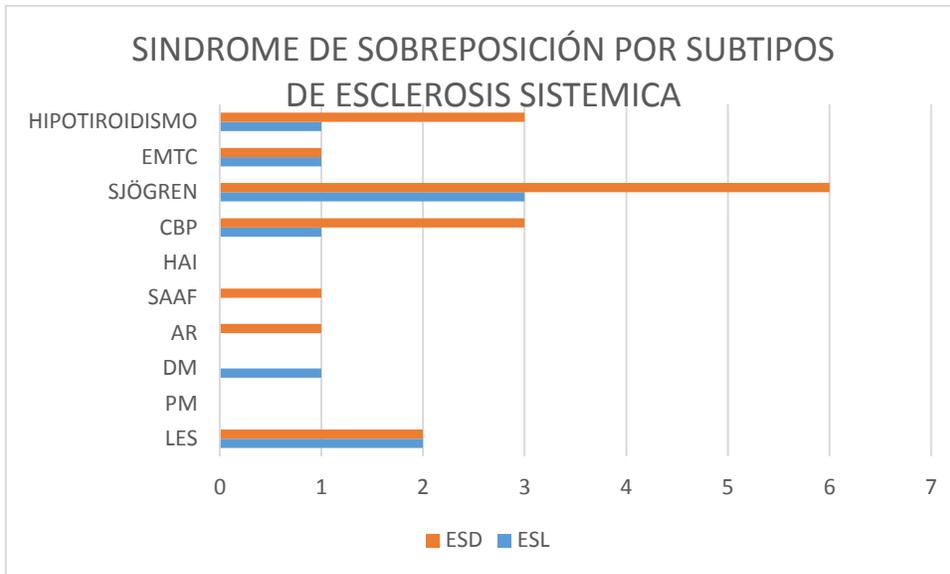


Gráfico 2. Síndrome de sobreposición de acuerdo a variedad de ES.

En cuanto a la temporalidad de síndrome de sobreposición y ES, en el 86% de los casos los pacientes presentaron de forma inicial Esclerosis sistémica y posteriormente el síndrome de sobreposición, con una media 4.2 años, solo 14% (3 pacientes) presentaron primero el síndrome de sobreposición antes que la Esclerosis Sistémica. No fue posible recabar la temporalidad de 2 pacientes. (Gráfico 3)

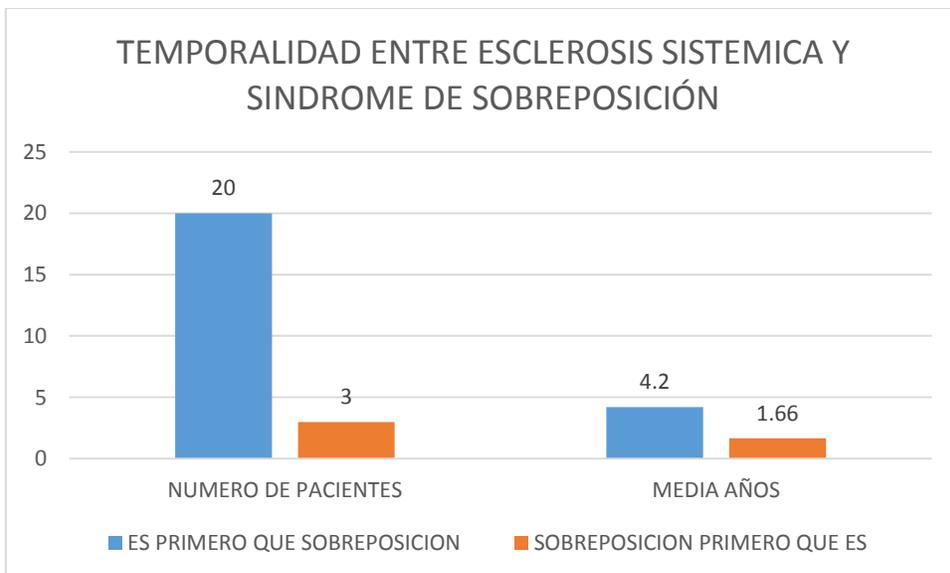


Gráfico 3. Temporalidad entre ES y síndrome de sobreposición.

En cuanto a la serología, prácticamente todos los pacientes tuvieron una dilución de más de 1:80 en los anticuerpos antinucleares, en los grupos con y sin síndrome de sobreposición, (100% en ESd y sobreposición, 96.4% en ESI). El anticuerpos más prevalente después de los antinucleares en el grupo de sobreposición fue Anti RO 40% (10 pacientes), seguido por los anticuerpos Anti mitocondriales 24% (6 pacientes), anti RNP 20% (5 pacientes), anti La, anti Sm, Anti Scl 70 con 16% cada uno (4 pacientes). Destaca también la presencia de valores de PCR de más de 5 mg/dl en 26% de los pacientes con sobreposición. En el grupo de ESd destaca la presencia de anti SCL 70 en 32.2% en comparación con el 10.7% en la variedad ESI. (Tabla 2, Grafico 4).

PERFIL DE AUTOANTICUERPOS EN ESCLEROSIS SISTEMICA Y SINDROME DE SOBREPOSICION			
	ESD (n=31)%	ESL (n=28)%	SOBREPOSICIÓN (n= 26)%
Anti SCL 70	10(32.2)	3(10.7)	4(16)
ANAS	31 (100)	27(96.4)	25(100)
ADNA	1(3.2)	0	2(8)
Anti RO	1(3.2)	1(3.5)	10(40)
Anti LA	0	1(3.5)	4(16)
Anti SM	0	1(3.5)	4(16)
Anti RNP	2(6.4)	1(3.5)	5(20)
Anti JO 1	1(3.2)	1(3.5)	0
Anti mitocondriales.	3(9.6)	4(14.2)	6(24)
ANCA	2(6.4)	1(3.5)	2(8)
C3	3(9.6)	3(10.7)	3(12)
C4	1(3.2)	5(17.8)	9(36)
PCR	2(6.4)	5(17.8)	6(24)
FR	2(6.4)	1(3.5)	4(16)

Tabla 2. Prevalencia de anticuerpos en pacientes con ES y ES con sobreposición.

Valores de corte: Anti Scl, Anti Ro, Anti La, Anti Sm, Anti RNP, Anti Jo: >40 unidades, ANA: Dilución > 1:80, Anti mitocondriales: >1:160, ANCA: >1:80, Anti DNA: > 200 UI/ml, C3: < 80 mg/dl, C4: < 10 mg/dl, PCR: > 5 mg/dl, FR: > 15 mg/dl.

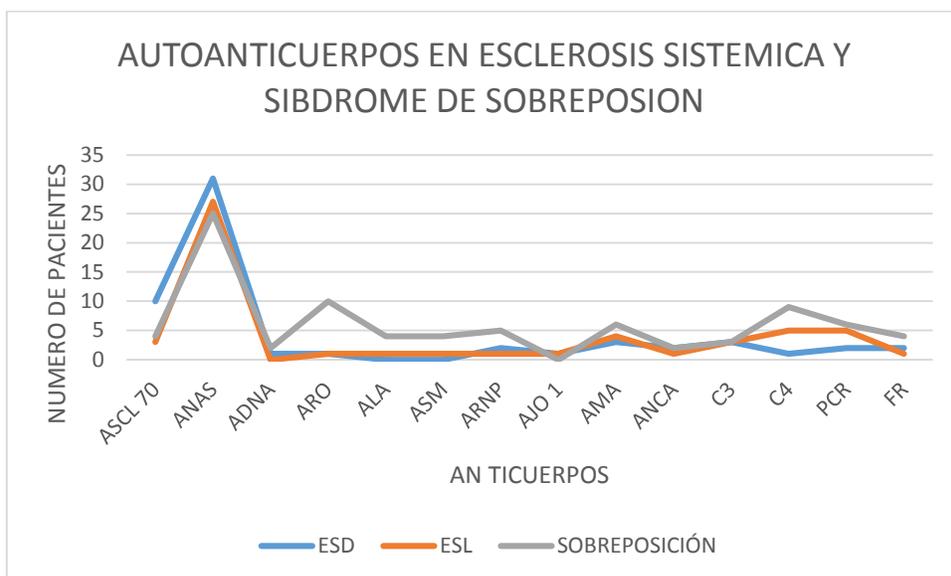
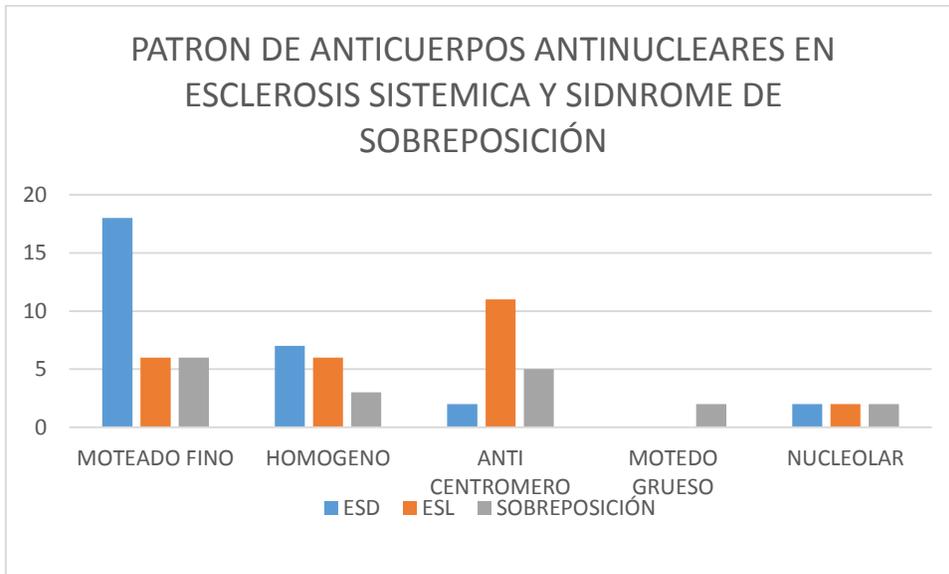


Grafico 4. Serología en los diferentes grupos ESd, ESl y sobreposición.

En cuanto al patrón de los anticuerpos antinucleares y su relación con los diferentes grupos, en el grupo de sobreposición el patrón más prevalente fue el moteado fino 33.3% (6 pacientes) al igual que en el grupo de ESd 62% (18 pacientes), en el grupo de ESl 44%(11 pacientes) presentaron el patrón Anticentrómero el cual fue el más prevalente. (Tabla 3 grafica 5)

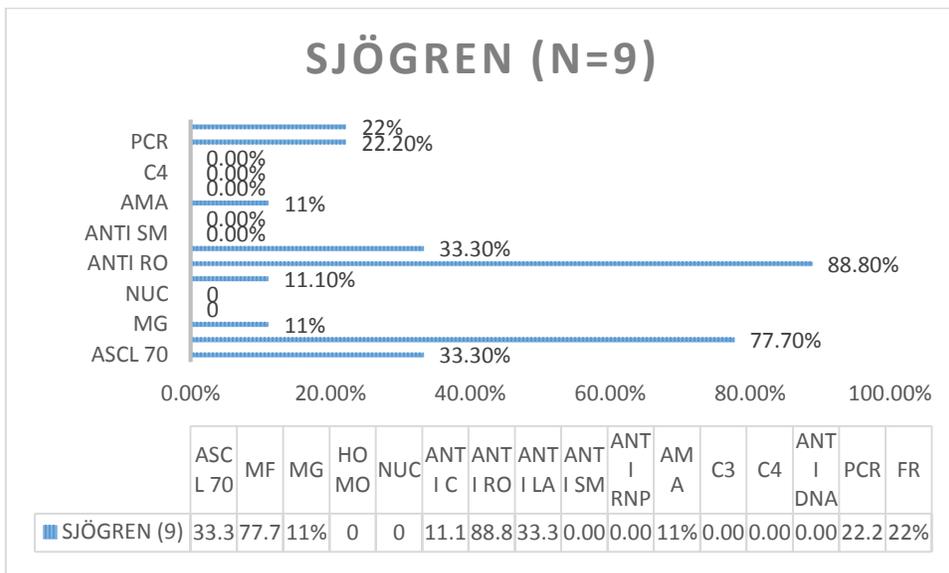
PATRON DE ANTICUERPOS ANTINUCLERES EN ESCLEROSIS SISTEMICA Y SINDROME DE SOBREPOSICION			
	ESD (n=29)%	ESL (n=25)%	SOBREPOSICIÓN (n=18) %
MOTEADO FINO	18(62)	6(24)	6 (33.3)
HOMOGENO	7(24.1)	6(24)	3(16.6)
ANTI CENTROMERO	2(6.8)	11(44)	5(27.7)
MOTEDO GRUESO	0	0	2(11.1)
NUCLEOLAR	2(6.8)	2(8)	2(11.1)

Tabla 3. Patrón de los anticuerpos antinucleares.

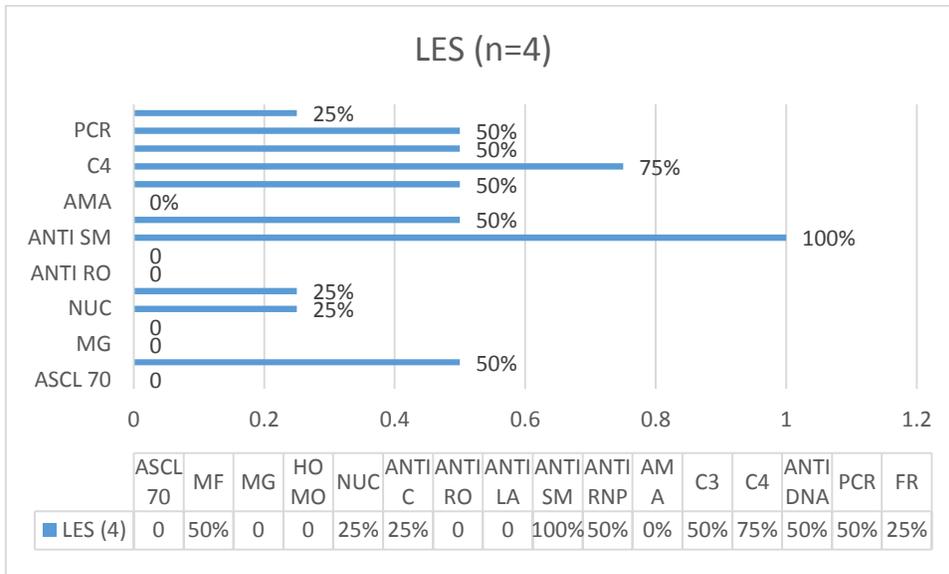


Grafica 5. Patrón de ANAS por grupo.

Por síndrome de sobreposición se analizaron los perfiles serológicos, en el síndrome de Sjögren el anticuerpo más prevalente fue AntiRo 88.8% (8 pacientes) con un patrón moteado fino de ANAS en el 77% de los casos. En LES el anticuerpo más prevalente fue Anti Sm en el 100% (4 pacientes), con patrón de ANAS moteado fino en 50% de los casos. Grafica 6 y 7.



Grafica 6.- Serología del Síndrome de Sjögren. MF= Moteado fino. MG= Moteado grueso, HOMO: Homogéneo, NUC= Nucleolar, ANTI C= Anti centrómero.



Grafica 7. Serología de LES. MF= Moteado fino. MG= Moteado grueso, HOMO: Homogéneo, NUC= Nucleolar, ANTI C= Anti centrómero.

Finalmente en cuanto a la relación entre fibrosis pulmonar, esclerosis sistémica y sobreposición, se encontró que el 42 % (11 pacientes) de los pacientes con síndrome de sobreposición presentaban fibrosis pulmonar, el 50% (16 pacientes) y el 28 % de los pacientes en la variedad limitada presentaban igualmente fibrosis pulmonar. Sin embargo no se logró determinar un patrón prevalente de anticuerpos en este estudio. (Grafico 8)

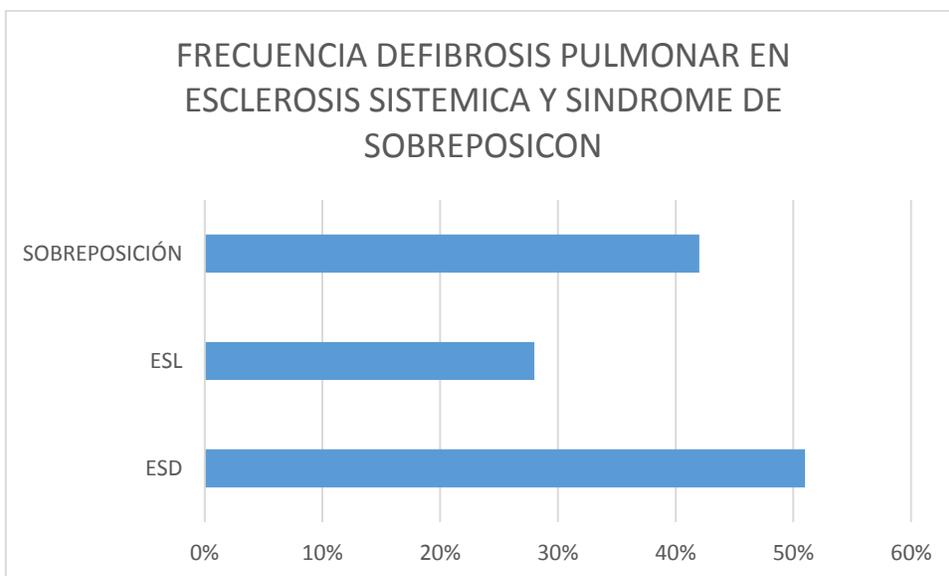


Grafico 8. Prevalencia de fibrosis pulmonar en ES con y sin sobreposición.

De los 26 pacientes con síndromes de sobreposición y ES, el 23%(6 pacientes) presento 2 enfermedades autoinmunes asociadas a ES, 4 de ellas fueron síndrome de Sjögren e hipotiroidismo, un caso de CBP e hipotiroidismo y un caso de SAAF y CBP. (Grafico 9)

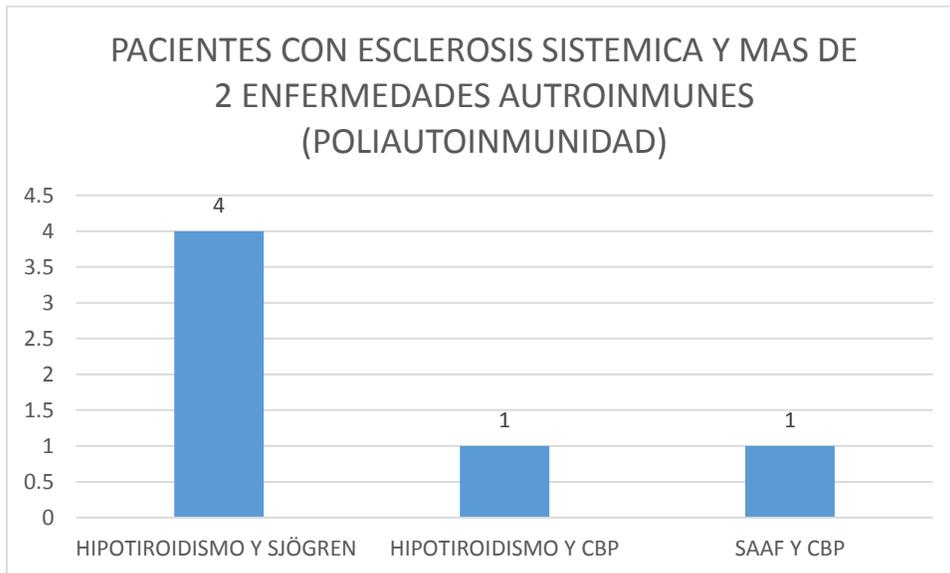


Grafico 9. Poliautoinmunidad en pacientes con Esclerosis sistémica y síndrome de sobreposición.

DISCUSIÓN.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas a Esclerosis Sistémica así como definir las características principalmente las características serológicas asociadas y las características clínicas en este caso principalmente la presencia de fibrosis pulmonar. En varios estudios se han reportado previamente la prevalencia de síndromes de sobreposición asociados a ES, en un estudio en Israel se reportó una prevalencia del 20%(3), en estudio en Londres se reportó una prevalencia de 10% (5) al igual que otro estudio alemán (13), en un metaanálisis realizado en 2013 el cual incluyó 6102 pacientes con ES, se reportó una prevalencia de 25.7% de sobreposición con otra enfermedad autoinmune (15). En nuestro estudio la prevalencia de sobreposición fue del 30%, esto probablemente se deba a que nuestra muestra fue más pequeña (84 pacientes) a la inclusión de dos sobreposiciones que generalmente no se incluyen en otros trabajos como lo son Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo e hipotiroidismo.

La edad promedio mencionada por Balbir-Gurman A y Braun-Moscovici (3) es de 60.5 ± 15.2 años, siendo una edad promedio más joven en nuestro estudio con una media de 50.52 ± 12 años. En cuanto al género de los pacientes con síndrome de sobreposición en el mismo estudio se reporta un predominio del género femenino con 82.2%, en nuestro estudio la diferencia es más notable este predominio con un 100% (26) del género femenino. En nuestro estudio la sobreposición más frecuente fue el síndrome de Sjögren 35% (9 pacientes), seguido de Lupus Eritematoso Sistémico 15.8% (4 pacientes), Hipotiroidismo 15.8% (4 pacientes), Cirrosis Biliar Primaria 15.8% (4 pacientes), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo 11%(2 pacientes) Artritis Reumatoide 4% (1 paciente), SAAF 4% (1 paciente) Dermatomiositis 4% (1 paciente), resalta que en la mayoría de las series reportadas el síndrome de Sjögren representa una buena proporción de los síndromes de sobreposición en concordancia con nuestro estudio, a diferencia de otros estudios en el nuestro solo se documentó un caso de dermatomiositis y ninguno de polimiositis, pudiendo ser ambas una entidad subdiagnóstica en nuestro medio.

La sobreposición con síndrome de Sjögren fue la más común , es importante mencionar que los pacientes incluidos cumplieran con criterios clínicos serológicos e histopatológicos ya que es bien sabido que los pacientes con ES presenten síntomas sicca, en especial en la variedad cutánea limitada en donde se reporta de un 59%(16) hasta un 68% (17). La prevalencia de síndrome de Sjögren comentada en los diferentes estudios varía desde 7%(15), 14% (8) hasta 44.7% (3), en nuestro estudio la prevalencia de SS fue de 35% y 6 de los nuevos casos se presentaron en pacientes con variedad difusa, el patrón de ANA más común fue moteado fino a diferencia de estudios previos en donde se encontró predominantemente patrón anticentrómero (8).

El hígado es frecuentemente involucrado como órgano blanco en enfermedades autoinmunes, comúnmente solo como manifestación bioquímica con un patrón colestásico o hepatotóxico (18), en otros casos se logra demostrar otra enfermedad autoinmune concomitante principalmente CBP o Hepatitis autoinmune (19). La prevalencia de CBP con ES es variable va de 1.4% (19), 4% (15) 11% (20), en nuestro estudio la prevalencia de CBP fue de 15.3% en promedio mayor a la reportada a la literatura.

La sobreposición de ES con hipotiroidismo ha sido documentada también por la literatura en la mayoría de los casos secundarios a fibrosis de la glándula tiroidea (21) aunque también se ha documentado autoinmunidad como lo demuestra una serie en de 55 pacientes con esclerosis sistémica 7 de ellos con hipotiroidismo y de los cuales 6 presentaban anticuerpos antitiroideos (21), en cuanto a la prevalencia de hipotiroidismo y ES un estudio brasileño reporto una prevalencia de 53.8% de ES y tiroiditis de Hashimoto (20), en otro estudio se reporta una prevalencia de 20% en donde la mayoría se presentó como hipotiroidismo subclínico (22) en nuestro estudio la prevalencia fue de 15.3%; sin embargo, no fue posible determinar autoinmunidad ya que no realizan anticuerpos antitiroideos como protocolo en pacientes con ES. Lo anterior nos indica muy probablemente el hipotiroidismo este subdiagnosticado en nuestros pacientes.

La prevalencia de ES y LES en nuestro estudio fue de 15.3%, el 100% de los pacientes presento anticuerpo anti SM y el 75% presento consumo de

complemento en especial de C4, en la literatura se reporta una prevalencia de 8.4% con una prevalencia de anticuerpos Anti RNP 44% (5)

La enfermedad mixta del tejido conectivo en la mayoría de los estudios es reconocida como una entidad clínica separada incluso con reportes de estudios donde se menciona una evolución hacia una enfermedad autoinmune bien definida como LES o ES (12) y realmente no hay estudios que avalen la prevalencia de la misma como una sobreposición con ES ya que comparten algunas características clínicas, en nuestra población la prevalencia de EMTC en pacientes con diagnóstico de ES fue realmente baja de 8% (2 pacientes).

Una de las cohortes las grandes de sobreposición de ES y AR en la que se incluyeron 22 pacientes con esta sobreposición, de los cuales 77% esclerosis sistémica limitada, 100% de los pacientes presentaron anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados (23), en nuestro estudio solo se pudo identificar 1 paciente (3.8%) con AR.

Es bien sabido que los pacientes con enfermedades autoinmunes predisponen a trombosis venosa profunda como lo demuestra un meta análisis, en el que se otorga un riesgo de 3.13% para el desarrollo de tromboembolismo en pacientes con ES (24); sin embargo, es importante recalcar el papel del síndrome de sobreposición entre ES y SAAF, la cual se ha reportado una prevalencia de 13.3% (25) y en un estudio se mencionó que hasta el 6.7% de los pacientes con ES tienen títulos altos de anticuerpos anticardiolipinas ya sea IgM o IgG (26) en nuestro estudio se reportó solo un caso de SAAF (3.8%).

En cuanto al perfil serológico destaca la presencia de anticuerpos antinucleares en el 100% de los pacientes con sobreposición al igual que en los todos los pacientes con ESd y 96% en la variedad ESI, esto en concordancia con estudios previos en donde se documenta una positividad del 96% (3, 5,11), en cuanto al patrón de los anticuerpos antinucleares, el patrón moteado fino se encontró en el 33.3% de los pacientes con síndrome de sobreposición con ES y en un 66% en los pacientes con ES variedad difusa, al contrario el patrón anticentromero se encontró en un 44% de los pacientes con ESI siendo prácticamente exclusivo de esta entidad, en concordancia con reportes previos (3,11) .

Después de los anticuerpos antinucleares el anticuerpo con mayor prevalencia en pacientes con síndrome de sobreposición fue Anti Ro 40%, en el grupo de ESd destaca la presencia de Anti Scl70 32.2% y en el grupo de ESI realmente sin un anticuerpo predominante como tal, llama la atención en este rubro también la presencia de elevación de Proteína C reactiva en el grupo de síndrome de sobreposición encontrada en el 24% de los pacientes proporcionalmente 4 veces más que el grupo de ESd sin embargo por la limitación de los datos es aventurado mencionarla como un factor de clasificación.

Otro punto importante es que el 64% de los pacientes con sobreposición pertenecían a la variedad ESd y solo 36% a la variedad ESI, esto en concordancia también con los resultados obtenidos en cuanto a la relación de fibrosis pulmonar con el grupo de sobreposición encontrando que el 42% de los pacientes con sobreposición presentaban fibrosis pulmonar resultado similar al del grupo de ESd en el cual se encontró un 50%. Un estudio alemán en 2014 que incluyó 3240 pacientes con Esclerosis Sistémica reportó que La presencia de fibrosis pulmonar fue más frecuente y el involucro pulmonar fue más temprano en paciente con síndrome de sobreposición en comparación con pacientes con ES limitada y ocurrió de forma más tardía en comparación con pacientes con ES difusa, en este mismo estudio se cataloga al grupo de sobreposición como una entidad diferente. Nuestro estudio por las limitantes evidentes dista mucho de confirmar esta última aseveración sin embargo sienta las bases para que en trabajos futuros se logre dilucidar la relación que existe entre fibrosis pulmonar y síndrome de sobreposición con las implicaciones pronósticas que esto implica.

En relación a fibrosis pulmonar en dos enfermedades autoinmunes como la ES y el SS en un individuo contribuye a mayor gravedad de la fibrosis y es importante su diagnóstico oportuno e iniciar el tratamiento apropiado.

Finalmente en nuestro estudio se encontró que 86% de los síndromes de sobreposición son diagnosticados después de que se establece el diagnóstico de ES en un promedio de 4.2 años de evolución.

Hablando de ventajas y desventajas nuestro estudio es el primero en intentar establecer en población mexicana la prevalencia de síndrome de sobreposición en

ES, como desventajas es que es un estudio de prevalencias y restricción al acceso de datos de laboratorio y gabinete sobre todo clínicos por ausencia de los mismos en el expediente.

CONCLUSIONES.

- El síndrome de sobreposición más común en ES es el síndrome de Sjögren (33.3%) seguido de lupus eritematoso sistémico (15.3%), cirrosis biliar primaria (15.3%) e hipotiroidismo (15.3%)
- Los síndromes de sobreposición se presentan con mayor frecuencia en mujeres y en la variedad difusa.
- El síndrome de sobreposición generalmente está presente al diagnóstico de ES.
- El grupo de sobreposición tiene un comportamiento clínico parecido al de la ESd, sobre todo en relación con la prevalencia fibrosis pulmonar.
- Hacen falta más estudios prospectivos para determinar si el grupo sobreposición se puede clasificar como una entidad clínica distinta a la variedad ESd y ESI.
- En los pacientes con ES es importante identificar la presencia de síndromes de sobreposición e iniciar el tratamiento apropiado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):363-73.
- 2) Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks NA novel overlap syndrome: systemic sclerosis associated with antiphospholipid syndrome--a case series. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:497-504.
- 3) Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Scleroderma overlap syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(1):14-20.
- 4) Cervera Castillo H. Síndrome de Sobreposición. En Vera Lastra O, Jiménez SA (Ed), *Esclerosis Sistémica*. México. Elsevier, 2010, 559-572
- 5) Angela Pakozdi, Svetlana Nihtyanova, Clinical and Serological Hallmarks of Systemic Sclerosis Overlap Syndromes, *J Rheumatol*. 2011 ;38(11):2406-9
- 6) C Rigamonti, L M Shand Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis, *Gut*. 2006 Mar;55(3):388-94.
- 7) Rodríguez-Reyna TS, Alarcón-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005 May;38(3):219-23.
- 8) Avouac J, Sordet C, Systemic sclerosis associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2243-9.
- 9) Allanore Y, Vignaux O, Effects of corticosteroids and immunosuppressors on idiopathic inflammatory myopathy related myocarditis evaluated by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):249-52.
- 10) Pope JE Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(6):704-10
- 11) Cabral A. Enfermedad Mixta del Tejido Conjuntivo. En Vera Lastra O, Jiménez SA (Ed), *Esclerosis Sistémica*. México. Elsevier, 2010, 547-558
- 12) Jablonska S, Blasczyk M, Scleroderma overlap syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:85-9

- 13) Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014 ;74(4):730-7
- 14) Hasegawa M, Hatta Y, Matsushita T, et al. Clinical and laboratory features dependent on age at onset in Japanese systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012 ;23(5):913-9
- 15) Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013 ;12(11):1052-7.
- 16) Swaminathan S¹, Goldblatt F, Dugar M, Gordon TP, Roberts-Thomson PJ; South Australian Cohort. Prevalence of sicca symptoms in a South Australian cohort with systemic sclerosis, *Intern Med J.* 2008;38(12):897-903.
- 17) De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(4):543-51.
- 18) Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(5):531-4.
- 19) Ueno Y, Shibata M, Onozuka Y. Association of extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cirrhosis--clinical statistics and analyses of Japanese and non-Japanese cases. *Nihon Rinsho.* 1998;56(10):2687-98.
- 20) Alex Magno Coelho Horimoto, Aida Freitas Do Carmo Silveira, Izaias Pereira Da Costa. Autoimunidade familiar e poliautoimunidade em 60 pacientes portadores de esclerose sistêmica da região Centro-Oeste do Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2016; (15)00164-3
- 21) Mourier-Clavreul MC¹, Rousset H, Claudy A. Scleroderma and thyroid diseases. *Ann Dermatol Venereol.* 1989;116(10):701-6.
- 22) Marasini B, Ferrari PA, Solaro N, Selmi C. Thyroid dysfunction in women with systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:305-11.

- 23) Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):989-93.
- 24) Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014, 25;16(5)
- 25) Rai R, Swetha T. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(2).
- 26) Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med*. 1996;101(6):576-83.

ANEXOS.

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:				EDAD:		EDAD I ES				TEL	
AFILIACIÓN:				SEXO:	M	F	EI EAI				
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO											
RASH M	RASH D	FOTO	ULCERAS	ARTRITIS NO EROS	SEROSITIS		RENAL				
			ORALES		PLEURITIS	PERICARDITIS	PROT >0.5GR	CILINDROS			
NEUROLOGICO		HEMATOLOGICO									
CCONV	PSICO	AH	L < 4 MIL	LIN < 1500	PL < 100 MIL	ANA	A DNA	ASM	VDRL	ACL	
POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS											
DMUS PROX	BIOPSIA MUSCULAR COMPATIBLE			EMG COMP	CK ELEVADA	MANIFESATCIONES DERMICAS					
						HELIO	P G	S G	CHAL	V	
ARTRITIS REUMATOIDE											
AFECTACION ARTICULAR											
ART GRANDES			ART PEQUEÑAS			FACTOR REUMATOIDE			REACTANTES DE FA		
1	2 A 10	1 A 3	4 A 10	MAS DE 10	FR DEBIL	FR FUERTE	VSG Y PCR ELEVADAS				
0	1	2	3	5	2	3	1				
DURACION DE LOS SINTOMAS				ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO							
< 6 SEM		> 6 SEM		ANTI RNP	MANOS	SINOVITIS	MIOS	RAY	AES		
SINDROME DE SJÖGREN											
INMUNOLOGICOS				BIOSPSIA DE GL SALIVAL							
ANTI RO	ANTI LA	FR POSITIVO Y ANA 1:320		FOCUS SCORE >1 /4MM2		QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA					
SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS											
TROMBOSIS			OBSTETRICOS			INMUNOLOGICOS					
VEN	ART	PEQ V	ABORTO < 10 SDG		< 34 SDG	AL	ACL	B2			
HEPATITIS AUTOINMUNE											

BIOPSIA DE HIGADO			AST ALTA	IGG 1.5	VHC, VHB (-)	OH < 25 GR	ANA	ANLKM
PERFIL INMONO		PERFIL INMUNO		TRTAMIENTO		ENF CRONICAS		MEDSGER
ACA		A CARD		D PEN		HAS		HTO/PESO
A SCL70		A LUP		PRED		DM2		
ACA		A CARD		D PEN		HAS		CLINICO VAS
ANA		C3		AZA		DISLIP.		
A DNA		C4		MTX		OBESIDAD		CARDIO
A JO 1		AMA		SFZ		HIPOT		
A RO		ANCA		CPS		HIPERT		CLINICO GI
A LA		VSG		MMF		OTRA		
A SM		PCR		BIOL		SUBTIPO ES		HAP/FIBROSIS
A RNP		FR		OTRO		D	L	

ANEXO 2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA ES ACR/EULAR 2013

CRITERIOS DIAGNOSTICOS ACR/EULAR 2013 PARA ES

ITEM	SUBITEM	PUNTUACION
ADELGAZAMIENTO DE LA PIEL DE LOS DEDOS DE LAS DOS MANOS EXTENSION PROXIMAL A LAS ARTICULACIONES METACARPOFALANGICAS	-----	9 PUNTOS
ADELGAZAMIENTO DE LA PIEL DE LOS DEDOS	DEDOS EN SALCHICHA	2 PUNTOS
	ESCLERODACTILIA	4 PUNTOS
LESIONES DE LA PUNTA DEL DEDO	ULCERAS DIGITALES	2
	PUNTILLO DE LA PUNTA DE LOS DEDOS	3
TELEANGIECTASIAS		2
ANORMALIDADES EN EL PLIEGUE DE LOS CAPILARES DEL PLIEGUE DE LA UÑA		2
HIPERTENSION PULMONAR/FIBROSIS PULMONAR	HIPERTENSION PULMONAR	2
	FIBROSIS PULMONAR	2
FENOMENO DE RAYNAUD		3
ANTICUERPOS	ANTICENTROMERO	3
	ANTITOPISOMERASA	
	ANTIRNA POLIMERASA 3	

ANEXO 3 CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA AR ACR/EULAR 2010

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL ACR /EULAR 2010 PARA AR	PUNTAJE
DISTRIBUCION DE LAS ARTICULACIONES:	
1 ARTICULACION GRANDE	0
2-10 ARTICULACIONES GRANDES	1
1-3 ARTICULACIONES PEQUEÑAS	2
4-10 ARTICULACIONES PEQUEÑAS	3
MAS DE 10 ARTICULACIONES (AL MENOS 1 PEQUEÑA)	5
SEROLOGIA	
1.- ANA NEGATIVO Y APC	0
2.- VALORES BAJOS DE FR O VALORES BAJOS DE APC	2
3.- VALORES ALTOS DE FR O VALORES ALTOS DE APC	3
DURACION DE LOS SINTOMAS	
1.- MENOS DE 6 SEMANAS	0
2.- MAS DE 6 SEMANAS	1
REACTANTES DE FASE AGUDA	
1.- PCR Y VSG NORMAL	0
2.-PCR Y VSG ELEVADOS	1

ANEXO 4 CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA SINDROME DE SJÖGREN ACR 2012

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL ACR 2012 PARA SINDROME DE SJÖGREN

PACIENTES CON SIGNOS Y SINTOMAS QUE SEAN SUGESTIVOS DE SS

1.-POSITIVIDAD PARA ANTI SSA RO O/Y ANTI SSB LA O (FACTOR REUMATOIDE POSITIVO Y TITULOS DE ANA MAS DE 1:320)

2.-BIOPSIA DE GLANDULA SALIVAL LABIAL CON PRESENCIA DE SIALODENITIS LINFOCITICA FOCAL CON MAS DE 1 FOCO /4 MM 2

3.-QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA , STAINING SCORE > 3

ANEXO 5 CRITERIOS DE CLASIFICACION DE ALARCON SEGOVIA PARA ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

CRITERIOS DE ALARCON SEGOVIA PARA ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

1.- SEROLOGICO: ANTIRNP + (> 1:1600) POR HEMAGLUTINACION

2 CLINICO (POR LO MENOS 3)

EDEMA DE MANOS

SINOVITIS

MIOSITIS

FENOMENO DE RAYNAUD

ACROSCLEROSIS (CON O SIN ESCLERODERMIA PROXIMAL)

ANEXO 6 CRITERIOS DE BOHAN Y PETERS PARA POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE BOHAN Y PETERS (1975) PARA POLIMIOSITIS Y DERMATOMIOSITIS

DEBILIDAD MUSCULAR PROXIMAL Y SIMETRICA. AFECCIÓN EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS DE CINTURA ESCAPULAR Y PELVIANA. EN CASOS AGUDOS O DE LARGA EVOLUCIÓN PUEDE EXISTIR TAMBIÉN DEBILIDAD DISTAL.

ELEVACION DE ENZIMAS MUSCULARES. MARCADORES DE LESIÓN MUSCULAR: CPK, LDH, GOT, GPT Y ALDOLASA

ALTERACIONES ELECTROMIOGRAFICAS COMPATIBLES. DESCARGAS PECULIARES REPETITIVAS DE ALTA FRECUENCIA (PSEUDOMIOTÓNICA) AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE INSERCIÓN CON PRESENCIA DE ACTIVIDAD EN REPOSO, MANIFESTADA POR FIBRILACIONES Y ONDAS AGUDAS POSITIVAS (DIENTE EN SIERRA).

POTENCIALES DE UNIDAD MOTORA DE CARACTERÍSTICAS MIOPÁTICAS CON DISMINUCIÓN DE LA AMPLITUD Y DURACIÓN Y AUMENTO DE LA POLIFASIA.

BIOPSIA MUSCULAR COMPATIBLE.: PRESENCIA DE FIBRAS DEGENERADAS Y NECRÓTICAS, JUNTO A UN INFILTRADO INFLAMATORIO FORMADO POR LINFOCITOS Y MACRÓFAGOS CON ALGUNAS CÉLULAS PLASMÁTICAS Y OCASIONALMENTE PMN EN FASES INICIALES. EL INFILTRADO SE LOCALIZA PERIVASCULAR Y PERIFASCICULARMENTE

Para Dermatomiositis: Todos los casos deben incluir la Erupción Típica: 1.- Erupción eritematosa de color rojo violáceo moteada o difusa, localizada en párpados superiores (eritema heliotropo), mejillas, puente de la nariz, zona superior del tórax y proximal de los brazos. 2.- Pápulas de Gottron que son pápulas o placas eritematosas violáceas que aparecen sobre prominencias óseas, especialmente sobre articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y distales, pero también sobre los codos, rodillas o maleolos.

ANEXO 7 CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LES ACR

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LES ACR

RASH MALAR. ERITEMA FIJO PLANO O ELEVADO SOBRE LA EMINENCIA MALAR CON TENDENCIA A RESPETAR LOS PLIEGUES NASOLABIALES.

RASH DISCOIDE. PLACAS ERITEMATOSAS ELEVADAS CON ESCAMAS QUERATÓNICAS ADHERENTES Y TAPONES FOLICULARES; A VECES RETRACCIÓN EN LAS LESIONES ANTIGUAS.

FOTOSENSIBILIDAD. RASH CUTÁNEO COMO RESULTADO DE REACCIÓN ANORMAL A LA LUZ SOLAR, SEGÚN HISTORIA CLÍNICA O EXAMEN FÍSICO.

ULCERAS ORALES. ULCERACIÓN ORAL O NASOFARINGEA, HABITUALMENTE INDOLORA, OBSERVADA POR UN MÉDICO

ARTRITIS. NO EROSIVA EN 2 Ó MÁS ARTICULACIONES PERIFÉRICAS. CARACTERIZADA POR:

- HIPERSENSIBILIDAD AL TACTO DOLOR A LA PRESIÓN
- HINCHAZÓN
- DERRAME ARTICULAR

SEROSITIS.

PLEURITIS:

- HISTÓRIA DE DOLOR PLEURÍTICO, O
- ROCE PLEURAL, O
- DERRAME PLEURAL.

PERICARDITIS:

- DOCUMENTADA POR EKG, O
- ROCE PERICÁRDICO, O
- DERRAME PERICÁRDICO

RASTORNOS RENALES. PROTEINURIA PERSISTENTE. MAYOR DE 0,5 GRS/DÍA O MAYOR DE 3 + SI NO SE CUANTIFICA, O

CILINDROS CELULARES: ERITROCITOS, HB, GRANULARES, TUBULARES O MIXTOS.

TRASTORNOS NEUROLOGICOS.

CONVULSIONES. EN AUSENCIA DE TOXICIDAD MEDICAMENTOSA Y ALTERACIONES METABÓLICAS CONOCIDAS COMO UREMIA, CETOACIDOSIS Y ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS, O

PSICOSIS. EN AUSENCIA DE TODOS LOS FACTORES DESCRITOS EN PÁRRAFO ANTERIOR.

TRASTORNOS HEMATOLOGICOS.-

ANEMIA HEMOLÍTICA CON RETICULOCITOSIS, O

LEUCOPENIA MENOR DE 4000 EN 2 Ó MÁS OCASIONES, O

LINFOPENIA MENOR DE 1500 EN 2 Ó MÁS OCASIONES, O

TROMBOCITOPENIA MENOR DE 100.000 EN AUSENCIA DE TOXICIDAD MEDICAMENTOSA.

TRASTORNOS INMUNOLOGICOS.-

CÉLULAS LE POSITIVAS, O

ANTICUERPOS ANTI DNA NATIVO, O

ANTICUERPOS ANTI SM, O

PRUEBAS SEROLÓGICAS FALSAS POSITIVAS PARA SÍFILIS:

POR LO MENOS 6 MESES CONSECUTIVOS.

CONFIRMADAS POR: INMOVILIZACIÓN TREPONEMA; FTA ABS.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. UN TÍTULO ANORMAL DE ACS. ANTINUCLEARES POR INMUNOFUORESCENCIA O POR UNA PRUEBA EQUIVALENTE EN CUALQUIER MOMENTO Y EN AUSENCIA DE MEDICAMENTOS IMPLICADOS EN SÍNDROME LUPUS INDUCIDO

ANEXO 8 CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SAPPORO PARA SAAF

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SAPPORO PARA SAAF

CLÍNICOS: UNO O MÁS EPISODIOS CLÍNICOS DE PEQUEÑOS VASOS, ARTERIAL, TROMBOSIS VENOSA EN CUALQUIER ÓRGANO (EXCLUYENDO A LA TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL). DEBE SER CONFIRMADO POR TÉCNICAS DE IMAGEN Y/O HISTOPATOLOGÍA

OBSTÉTRICOS:

UNO O MÁS ABORTOS DE CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS NORMALES A LA SEMANA 10 O MÁS O

UNO O MÁS NACIMIENTOS PREMATUROS ANTES DE LA SEMANA 34 O MÁS TEMPRANO DEBIDO A ECLAMPSIA, PRECLAMPSIA SEVERA O INSUFICIENCIA PLACENTARIA SEVERA O

TRES O MÁS ABORTOS ANTES DE LA SEMANA 10, EXCEPTO SI HAY ALTERACIONES ANATÓMICAS EN LA MADRE O ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LA MADRE O EL PADRE.

SEROLÓGICOS: PRESENCIA DE ANRICOAGULANTE LUPICO, ANTICARDIOLIPINAS IGM O IGG, ANTIBETA 2 GLICOPROTEÍNA IGM O IGG EN DOS DETERMINACIONES SEPARADAS POR 12 SEMANAS.