Mujer de 58 años con artritis y enfermedad pulmonar intersticial

III Reunión de residentes de Reumatología de la zona norte de España
Pamplona, 18-19 de septiembre de 2015

Iván Cabezas Rodríguez

Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología

Hospital Universitario Central de Asturias

Motivo de consulta

Valoración de conectivopatía en mujer de 58 años ingresada en el servicio de Neurología por ictus isquémico

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Antecedentes personales

- Ex-fumadora de 20 paquetes-año.
- Hipertensión arterial esencial.
- Diabetes mellitus II.
- Hipercolesterolemia.
- Síndrome apnea-hipopnea del sueño.
- Divertículos en colon.
- Tratamientos crónicos: hidroxicloroquina 200 mg, naproxeno 500 mg, rifaximina 200 mg, metformina 850 mg, lisinopril 20 mg, rosuvastatina 5 mg, diazepam 5 mg, omeprazol 20 mg.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Enfermedad actual

- En el año 2010:
  - Artritis reumatoide seronegativa, ACPA negativa, diagnosticada en otro hospital, tratada con antipalúdicos y prednisona a dosis bajas.
  - Síndrome seco ocular.
- Desde el año 2013:
  - Fenómeno de Raynaud bifásico (blanco-azul) sin úlceras dígitales.
  - Telangiectasias malares.
  - Disnea progresiva de moderados esfuerzos ➔ EPID diagnosticada en 2014 en el servicio de Neumología de su hospital de referencia y HUCA.

Enfermedad actual

- El 21/04/2015 ingresa en el servicio de Neurología del HUCA por ictus isquémico en territorio ACM izquierda (insular) de etiología indeterminada (perfil embólico).

Exploración física

- Neurológica: afasia motora.
- AP: crepitantes en velcro en ambas bases pulmonares.
- Esclerodactilia en ambas manos.
- Telangiectasias malares.
- Resto de la exploración general, neurológica y reumatológica normal.

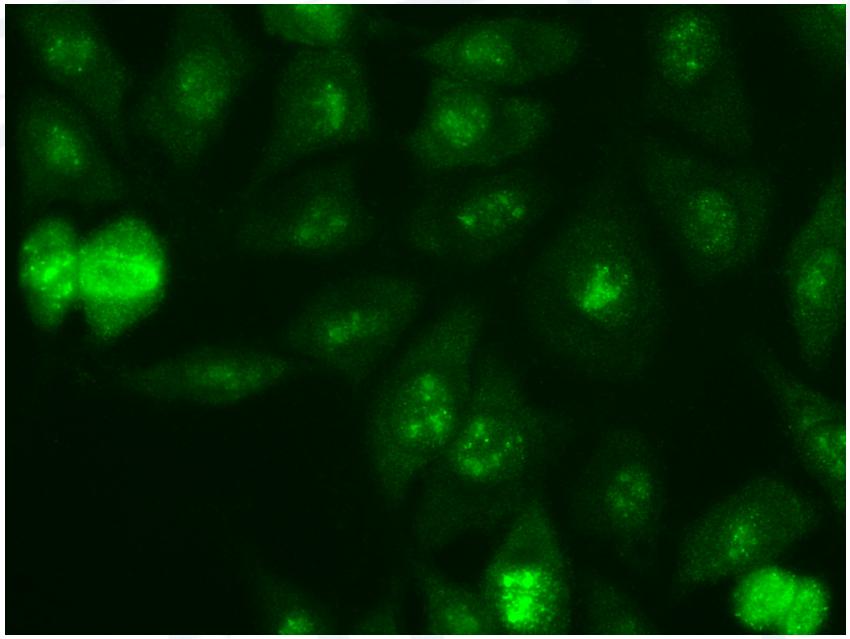
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Laboratorio

Prueba	Resultado
Hemograma	• Normal
VSG	• **32 mm**
PCR	• 0,4 mg/dL
Bioquímica sérica	• Glucosa 129 mg/dL • Creatinina 1,09 mg/dL • Resto normal
Sistemático y sedimento de orina	• Normal
Coagulación básica	• Normal
TSH	• Normal
Serología	• Sífilis y Borrelia burgdorferi negativas
Inmunología	• C3 y C4 normales • Factor reumatoide y anticuerpos anti-PCC negativos • ANCAS (MPO y PR3) negativos • Anticuerpos antifosfolipídicos negativos

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Inmunología



Inmunofluorescencia indirecta:

- **Anticuerpos antinucleares 1/1280 con patrón nucleolar**

Inmunoblot de esclerodermia:

- **Antifibrilarina (U3-RNP) POSITIVO**
- Anti-Scl70, proteínas centroméricas A y B (Cenp), RNA pol III, Th/To, PM-Scl, NOR-90 y Ku: NEGATIVOS

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Capilaroscopia

- Áreas de disposición irregular, que remedan neoangiogénesis en los 4º dedos de ambas manos. Densidad capilar disminuida. Tortuosidades aisladas, simples.
- Patrón inespecífico con alteraciones sugestivas de conectivopatía.



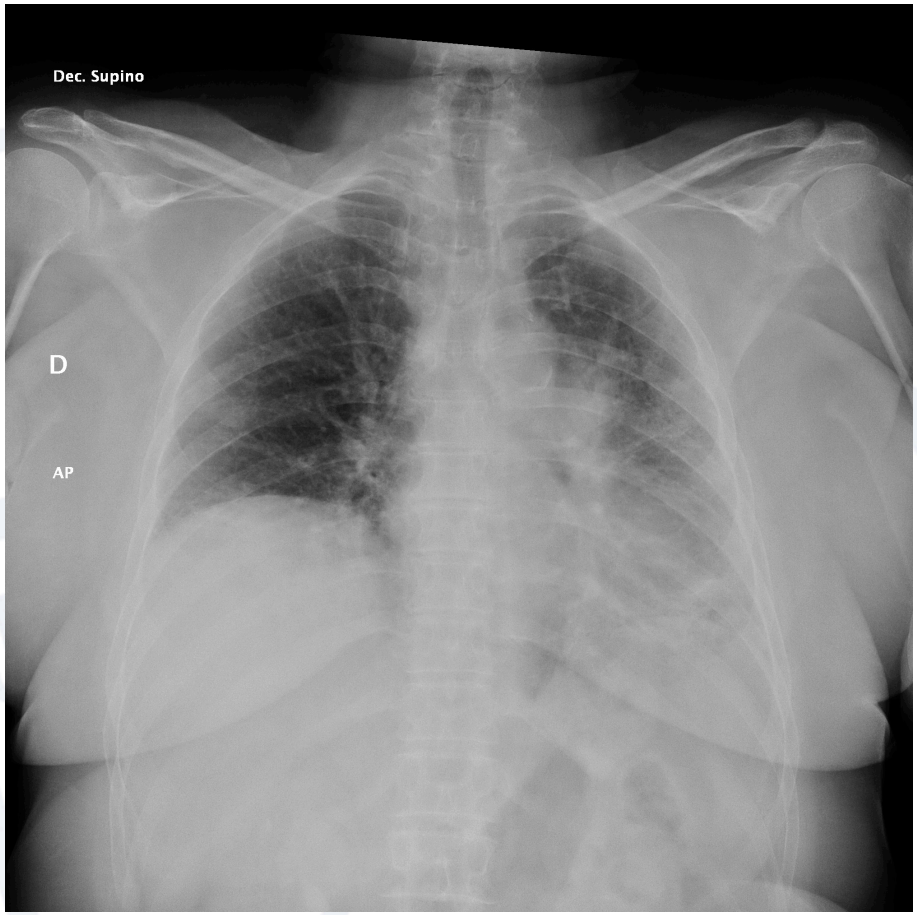
Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Otros estudios complementarios

- Pruebas de función respiratoria (09/2014):
  - Espirometría: FVC 1220 (41%), FEV1 1040 (46%), FEV1/FVC 85%.
  - Volúmenes estáticos: TLC 2630 (60%), RV 1080 (64%).
  - Difusión: DLCO 7,37 (35%).
- ECG: normal.
- ETT: normal.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

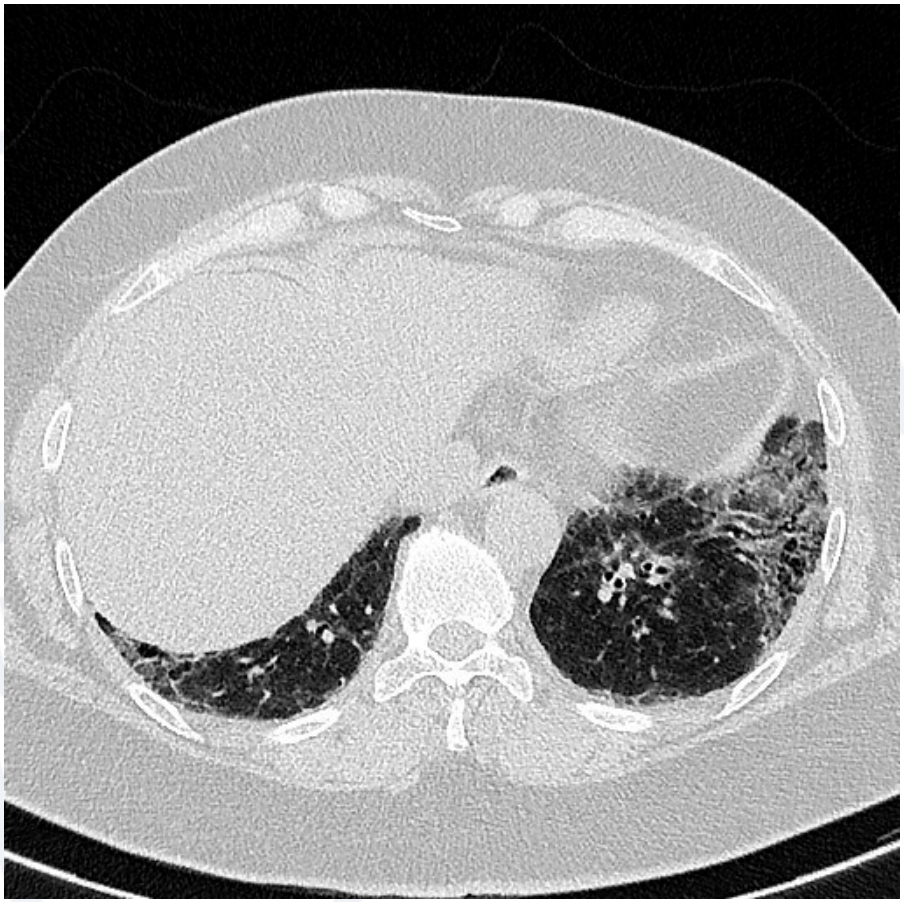
Radiografía de tórax



Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

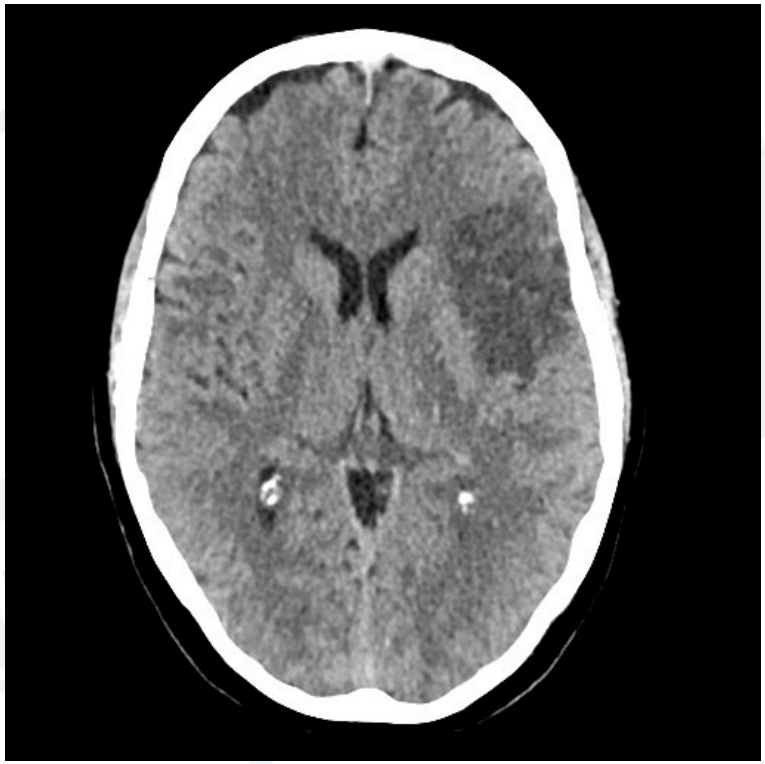
Mujer de 58 años con artritis y enfermedad pulmonar intersticial

TACAR torácico (marzo 2015)



Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

TC craneal



- Lesión isquémica establecida fronto-temporal izquierda con escasa cantidad de tejido en penumbra.
- Obstrucción de segmento M2-M3 de la arteria cerebral media izquierda

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

En resumen…

Artritis en manos + Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Fenómeno de Raynaud + esclerodactilia + telangiectasias malares + síndrome seco ocular

Anticuerpos anti-fibrilarina (U3-RNP) positivos

Esclerosis sistémica

Ictus isquémico

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Mujer de 58 años con artritis y enfermedad pulmonar intersticial

Criterios clasificatorios de esclerosis sistémica ACR/EULAR

Table 1 The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis*

Item	Sub-item(s)	Weight/ score□
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)	□	9
Skin thickening of the fingers (only count the higher score)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions (only count the higher score)	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	□	2
Abnormal nailfold capillaries	□	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease (maximum score is 2)	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	□	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti□topoisomerase I [anti□Scl-70], anti□RNA polymerase III) (maximum score is 3)	Anticentromere	3
	Anti□topoisomerase I	
	Anti□RNA polymerase III	

11

*These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a systemic sclerosis study. The criteria are not applicable to patients with skin thickening sparing the fingers or to patients who have a scleroderma-like disorder that better explains their manifestations (eg, nephrogenic sclerosing fibrosis, generalised morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft versus host disease, diabetic cheiroarthropathy).
□The total score is determined by adding the maximum weight (score) in each category. Patients witha total score of >9 are classified as having definite systemic sclerosis.
SSc, systemic sclerosis.

Diagnóstico

- Esclerosis sistémica (SSc) con anticuerpos antifibrilarina (U3RNP) positivos.
- ACV isquémico.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Tratamiento

- Adiro 100 mg/24h
- Atorvastatina 40 mg/24h.
- Metformina 850 mg, naproxeno 500 mg, rifaximina 200 mg, omeprazol 20 mg.

+

- Pulsos mensuales (6) de ciclofosfamida 600 mg/m^2 .

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

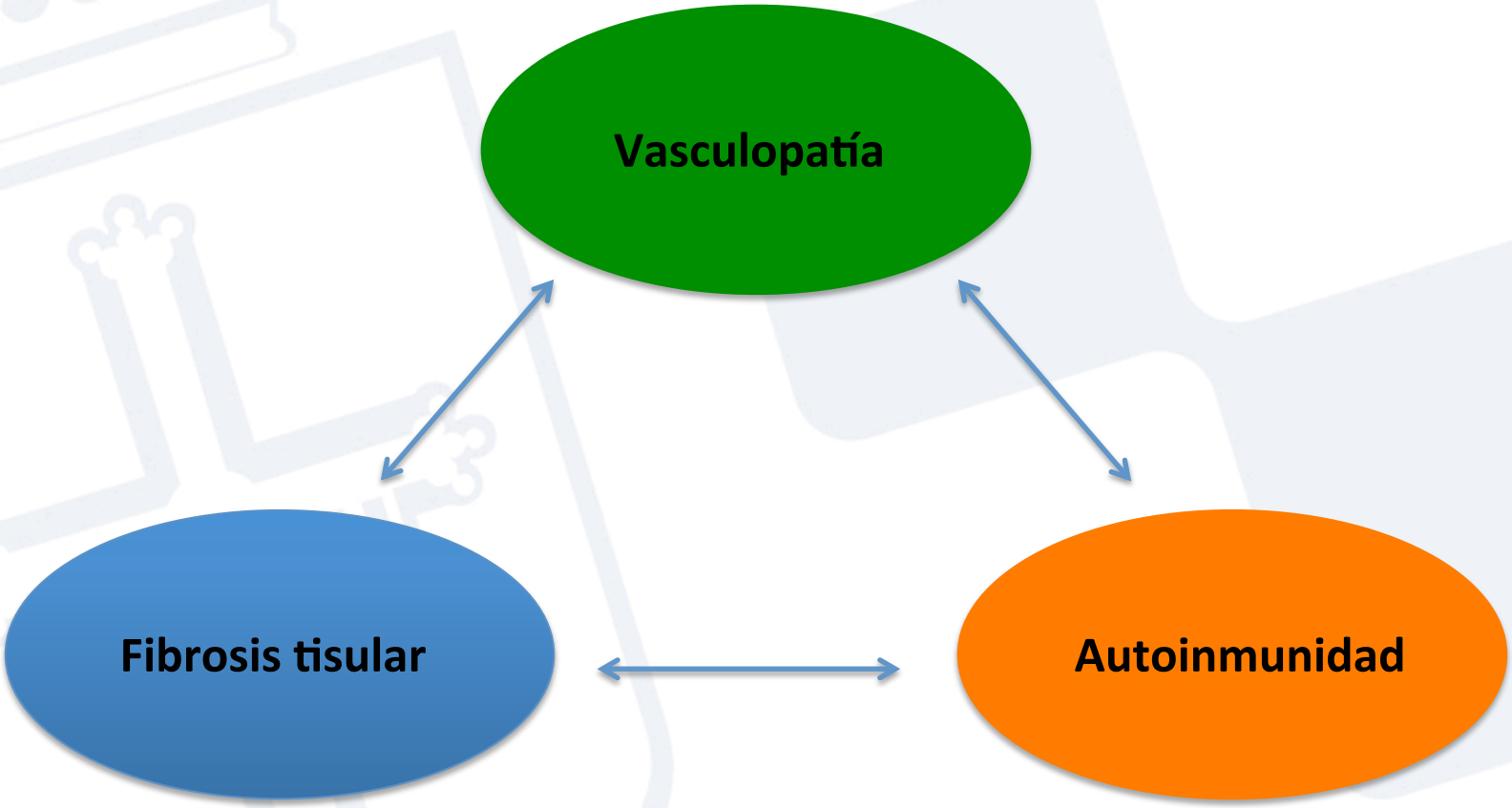
HOSPITAL
UNIVERSITARIO
CENTRAL de
ASTURIAS

Cuestiones

- Papel de los autoanticuerpos en la SSc.
- Asociación entre esclerosis sistémica y enfermedad cerebrovascular.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Autoanticuerpos en esclerosis sistémica



Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Autoanticuerpos en esclerosis sistémica





Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Autoanticuerpos en esclerosis sistémica

- Anticuerpos frente a múltiples antígenos intracelulares están presentes en el 95% de los pacientes con SSc.
- Utilidad en el diagnóstico y pronostico de SSc.
- Correlación entre anticuerpos y subtipos clínicos de SSc.

Kaiser C, Front Immunol , 2015.

Mujer de 58 años con artritis y enfermedad pulmonar intersticial

Autoanticuerpos en esclerosis sistémica

	Frecuencia en SSc (%)	Subtipo de SSc	Asociación clínica	Pronóstico
Anti-centromero	20-38	lcSSc	HAP	Mejor
Anti-topoisomerasa I	15-42	dcSSc	EPID, corazón	Peor
Anti-RNA polimerasa III	5-31	dcSSc	CRE, articular	↑mortalidad
Anti-U3RNP	4-10	dcSSc	CRE, corazón	Malo (raza negra)
Anti-Th/To	1-13	lcSSc	EPID, CRE	Malo
Anti-U11/U12RNP	3,2	-	EPID, digestivo	↑mortalidad
Anti-U1RNP	2-14	lcSSc	EMTC	Mejor
Anti-Pm-Scl	4-11	Miositis, lcSSc	Escleromiositis	Mejor
Anti-Ku	2-4	-	Articular	-
Anti-hUBF (NOR 90)	<5	lcSSc	Afectación visceral leve	Mejor
Anti-Ro52/TRIM21	15-20	Otras ERA	EPID, pacientes mayores	-

Kaiser C, Front Immunol , 2015.

Autoanticuerpos en esclerosis sistémica

Diagnóstico/pronóstico

- Anti-centrómero
- Anti-topoisomerasa I
- Anti-RNA polimerasa III
- Anti-U3RNP
- Anti-Th/To
- Anti-U1RNP
- Anti-Pm-Scl
- …

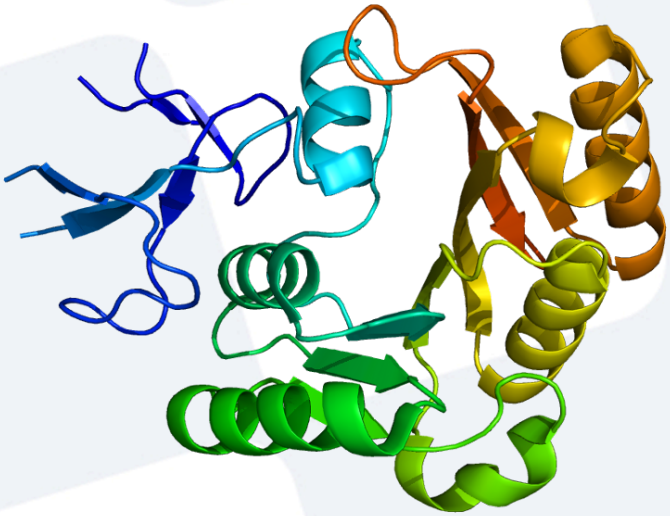
Patogénicos

- Anti-fibroblasto
- Antifibrilina-1
- Anti-MMP 1 y 3
- Anti-células endoteliales
- Anti-PDGF
- Anti-receptor de AGT 1
- Anti-endotelina
- …

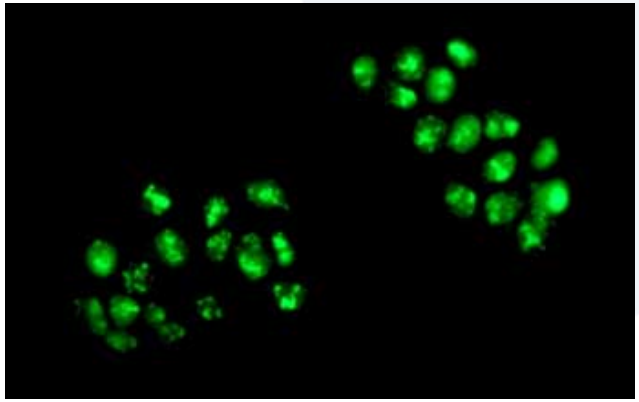
Kaiser C, Front Immunol , 2015.

Esclerosis sistémica por anticuerpos antifibrilarina (U3RNP)

Reconocen una proteína básica de 34 kDa del complejo de ribonucleoproteinas nucleolares pequeñas U3, llamada fibrilarina.



Análisis por inmunofluorescencia de células Hep2 marcadas con el Ac antifibrilarina ab154806 a la dilución de 1/250.



Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Esclerosis sistémica por anticuerpos antifibrilarina

Reseña histórica

Beck, 1962

El suero de algunas enfermedades reumáticas contenía Ac frente a estructuras nucleolares

Beck J et al. Antinucleolar antibodies. Lancet. 1962

Tan, 1980

Los Ac antinucleolares eran frecuentes en SSc

Tan E, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis, AR 1980

Reimer, 1988

Patrón nucleolar "grumoso" se asocia con Ac frente a una proteína localizada en las regiones fibrilares densas del nucleolo

Reimer G, et al. Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma). AR 1988

Función biológica

Metiltransferasa que participa en la 1ª fase del procesamiento del ARN pre-ribosómico.

Iván Cabezas Rodríguez
Residente de cuarto año, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias

Esclerosis sistémica por anticuerpos antifibrilarina

- Se detectan en el 4-10% de los pacientes con SSc, son relativamente específicos y mutuamente excluyentes con los Ac anti-centrómero, RNAP y ATA.
- Son más frecuentes en afroamericanos que en caucásicos y asiáticos.
- Se asocian con la forma difusa, con frecuente afectación visceral, especialmente renal y cardiaca. Se asocian a peor pronóstico, sobre todo en afroamericanos.

Mehra S, et al. Autoimmun Rev 2013. Steen V. Semin Arthritis Rheum 2005. Hamaguchi Y. J Dermatol 2010. Kaiser C. Front Immunol 2015.

Esclerosis sistémica y enfermedad cerebrovascular

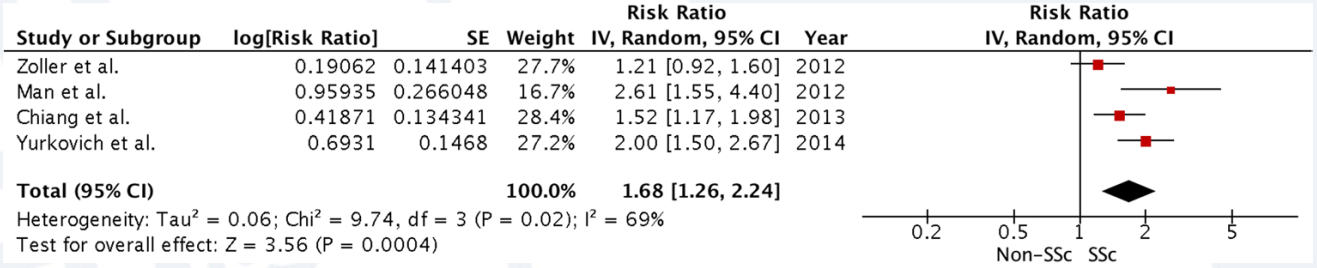
Japan College of Rheumatology
MODERN RHEUMATOLOGY

ORIGINAL ARTICLE

Risk of ischemic stroke in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis

Patompong Ungprasert[1,2], Anawin Sanguankeo[3], and Sikarin Upala[3]

[1]*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA,* [2]*Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, and* [3]*Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of medicine Siriraj hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*



Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Zoller et al.	0.19062	0.141403	27.7%	1.21 [0.92, 1.60]	2012
Man et al.	0.95935	0.266048	16.7%	2.61 [1.55, 4.40]	2012
Chiang et al.	0.41871	0.134341	28.4%	1.52 [1.17, 1.98]	2013
Yurkovich et al.	0.6931	0.1468	27.2%	2.00 [1.50, 2.67]	2014
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.68 [1.26, 2.24]**	

Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 9.74, df = 3 (P = 0.02); I² = 69%
Test for overall effect: Z = 3.56 (P = 0.0004)

68% del riesgo de ACV en pacientes con SSc

Conclusiones

- La presencia de autoanticuerpos, expresión de profundas alteraciones inmunológicas, es un característica esencial de la SSc.
- Los autoanticuerpos juegan un papel determinante en el diagnóstico, pronóstico y, probablemente, la etiopatogenia de la SSc.
- Existe un asociación entre SSc y riesgo de ACV.

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL de ASTURIAS

¡GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN!