

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Sobre la expresión de anticuerpos anti-SSA-RO/SSB-LA y su  
correlación clínica y serológica dentro de las enfermedades  
sistémicas autoinmunes**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Juan Gabriel Ovalles Bonilla**

DIRECTORES

**Francisco Javier López Longo**  
**Esperanza Naredo Sánchez**  
**Luis Rodolfo Collado Yurrita**

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**SOBRE LA EXPRESIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-SSA-RO/SSB-LA  
Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA Y SEROLÓGICA DENTRO DE LAS  
ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNES**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

**JUAN GABRIEL OVALLES BONILLA**

**Bajo la dirección de:**

**Francisco Javier López Longo**

**Esperanza Naredo Sánchez**

**Luis Rodolfo Collado Yurrita**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**SOBRE LA EXPRESIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-SSA-RO/SSB-LA  
Y SU CORRELACIÓN CLÍNICA Y SEROLÓGICA DENTRO DE LAS  
ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNES**

**JUAN GABRIEL OVALLES BONILLA**

**Bajo la dirección de:**

**Francisco Javier López Longo  
Esperanza Naredo Sánchez  
Luis Rodolfo Collado Yurrita**

**Madrid, 2017**



## DEDICATORIA

Este trabajo que me llena de orgullo y felicidad está dedicado primero que todo a mis padres (*Gladys y Alejandro*) sin ellos todo esto sería nada.

A todas las personas que en mi proceso de formación añadieron un “*inmenso granito de arena*” y sembraron la semilla del interés por la investigación, a ellos por enseñarme, siempre los recordaré con agradecimiento y una sonrisa en la cara:

*Rosario Granados, Oscar Madera, Esthela Loyo, Zahíra Quiñones y a todos los miembros del “Área Ciencias Fisiológicas” de la Facultad de Ciencias de la Salud en la PUCMM.*

A la vagabunda, sin tu apoyo no lo hubiera conseguido.

## AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, el más grande agradecimiento al Dr. Francisco Javier López Longo, por todo el tiempo que le ha dedicado a mi formación como Reumatólogo, por sus ideas y sus consejos, es como un padre al otro lado del mundo, por todo su apoyo como director de tesis durante estos últimos años y por todas las oportunidades. Sin su labor de investigador en los registros ERAS-HGUGM, REMICAM y RELESSER esto no sería posible.

Mi más sincero agradecimiento a mis codirectores de tesis, la Dra. Esperanza Naredo y el Dr. Luis Collado por todo el tiempo que le han dedicado a este trabajo y por su interés en mi formación.

Quiero agradecer al Dr. Luis Carreño, el "*Jefe-Jefe*", por todo lo que nos enseñó, por mostrarme lo que es la Reumatología, por construir uno de los mejores Servicios de Reumatología de España, siempre estimularnos a todos sus residentes a hacer la tesis, gracias por tanta humanidad y complicidad. También al Dr. Indalecio Monteagudo, el "*Jefe-Nuevo*" pero el amigo de siempre, por su labor constante de pulir y mejorar lo que recibió, por brindarme el ambiente ideal para desarrollarme como reumatólogo, crecer como persona y producir esta tesis.

Quiero agradecer a la gran colaboración de los centros participantes e investigadores del REMICAM (12 centros) y el RELESSER (45 centros), a las

sociedades científicas que los promovieron (Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid y Sociedad Española de Reumatología) y especialmente a sus coordinadores: Dra. Laura Nuño, Dr. Iñigo Rúa-Figueroa y Dr. José M. Pego-Reigosa.

No puedo dejar de agradecer a mis pacientes, el origen de todo esto, el motor que mueve nuestro interés académico.

A mis compañeros de hospital, a mis R mayores, a los pequeños y en especial a Juan Carlos y Julia porque en equipo todo es más llevadero.

Gracias a todos los que de una manera u otra han ayudado a que esta tesis llegara a buen puerto, ¡gracias a todos ustedes!



## ÍNDICE GENERAL

<b>1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	2
<b>2. RESUMEN</b>	5
<b>3. ABSTRACT</b>	9
<b>4. INTRODUCCIÓN</b>	13
<b>4.1. Bases moleculares de las proteínas Ro y La</b>	14
<b>4.1.1. Antígeno Ro-60 kDa</b>	17
<b>4.1.2. Antígeno Ro-52 kDa</b>	18
<b>4.1.3. Antígeno La</b>	19
<b>4.2. AAC contra la RNP-Ro y La</b>	20
<b>4.3. Bases genéticas de los AAC anti-Ro</b>	23
<b>4.4. ¿Cómo se generan los AAC anti-Ro/La?</b>	24
<b>4.5. Detección de los AAC anti-Ro/La</b>	25
<b>4.6. Utilidad clínica de los AAC anti-Ro/La</b>	25
<b>4.6.1. Criterio de clasificación de SS</b>	25
<b>4.6.2. Asociaciones diagnósticas y clínicas aceptadas</b>	26
<b>4.6.2.1. Disfunción glandular</b>	27
<b>4.6.2.2. Fotosensibilidad cutánea</b>	28
<b>4.6.2.3. Disfunción cardíaca</b>	29
<b>4.6.2.4. Manifestaciones articulares</b>	30
<b>4.6.2.5. Alteraciones de laboratorio</b>	30
<b>4.6.3. Nuevas asociaciones propuestas</b>	31
<b>4.6.4. Predictores de enfermedad y determinantes de pronóstico</b>	33
<b>4.7. Papel patogénico de los AAC anti-Ro</b>	34
<b>5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	37
<b>6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	39
<b>6.1. Objetivo principal</b>	39
<b>6.2. Objetivos secundarios</b>	39
<b>7. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	43
<b>7.1. Metodología del registro ERAS-HGUGM</b>	43

7.2. Metodología del registro REMICAM_____	50
7.3. Metodología del registro RELESSER-TRANS_____	55
7.4. Análisis estadístico_____	62
<b>8. RESULTADOS_____</b>	<b>65</b>
8.1. Registro ERAS-HGUGM_____	65
8.1.1. Comparación de pacientes anti-Ro y/o La positivos vs anti-Ro y La negativos_____	66
8.1.2. Comparación de pacientes anti-Ro positivos vs pacientes anti-Ro y anti-La positivos_____	69
8.1.3. Comparación de pacientes anti-Ro 60/52 kDa positivos vs anti-Ro 60 kDa positivos_____	70
8.1.4. Comparación de pacientes anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos vs triple negativos_____	72
8.2. Registro REMICAM_____	74
8.3. Registro RELESSER-TRANS_____	75
8.3.1. Comparación de los pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa y/o anti-La positivos vs pacientes con AAC anti-Ro y La negativos_____	76
8.3.2. Comparación de los pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa y anti-La positivos vs pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa positivos_____	77
<b>9. DISCUSIÓN_____</b>	<b>80</b>
<b>10. CONCLUSIONES_____</b>	<b>90</b>
<b>11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS_____</b>	<b>93</b>
<b>12. ANEXOS_____</b>	<b>117</b>
12.1.    Publicación inicial del REMICAM_____	117
12.2.    Publicación inicial del RELESSER-TRANS_____	117
12.3.    Publicaciones y comunicaciones científicas derivadas de este proyecto_____	117

## ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Haplotipos HLA en el SS primario asociados a AAC anti-Ro/La\_\_\_\_\_ 24
- **Tabla 2.** Detección preclínica en el Lupus Eritematoso Sistémico  
y el Síndrome de Sjögren\_\_\_\_\_ 33
- **Tabla 3.** Variables recogidas en el RELESSER\_\_\_\_\_ 58
- **Tabla 4.** Descripción general de los casos en el registro ERAS\_\_\_\_\_ 65
- **Tabla 5.** Descripción general de los casos analizados según estatus  
Anti-Ro y Anti-La por orden de frecuencia\_\_\_\_\_ 66
- **Tabla 6a.** AAC anti-Ro y/o La positivos vs anti Ro y La negativos:  
datos generales y diagnósticos de 2895 pacientes con enfermedades  
reumáticas autoinmunes sistémicas\_\_\_\_\_ 67
- **Tabla 6b.** AAC anti-Ro y/o La positivos vs anti Ro y La negativos:  
características clínicas de 2895 pacientes con enfermedades reumáticas  
autoinmunes sistémicas\_\_\_\_\_ 68
- **Tabla 6c.** AAC anti-Ro y/o La positivos vs anti Ro y La negativos:  
características analíticas de 2895 pacientes con enfermedades  
reumáticas autoinmunes sistémicas\_\_\_\_\_ 68
- **Tabla 7a.** AAC anti-Ro positivos vs anti Ro y La positivos:  
datos generales y diagnósticos de 674 pacientes con enfermedades  
reumáticas autoinmunes sistémicas\_\_\_\_\_ 69
- **Tabla 7b.** AAC anti-Ro positivos vs anti-Ro y anti-La positivos:  
características clínicas de 674 pacientes con enfermedades

reumáticas autoinmunes sistémicas_____	70
• <b>Tabla 7c.</b> AAC anti-Ro positivos vs anti-Ro y anti-La positivos: características analíticas de 674 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas_____	70
• <b>Tabla 8a.</b> AAC anti-Ro 60/52 kDa positivos vs anti-Ro60 kDa positivos: datos generales y diagnósticos de 466 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas_____	71
• <b>Tabla 8b.</b> AAC anti-Ro 60/52 kDa positivos vs anti-Ro 60 kDa positivos sin anti-Ro 52 kDa: características clínicas y analíticas de 466 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas_____	71
• <b>Tabla 9a.</b> AAC anti-Ro 60/52 kDa y anti-La vs triples negativos (Ro60/Ro52/La): datos generales y diagnósticos de 1434 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas_____	72
• <b>Tabla 9b.</b> AAC anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos vs triple negativos (Ro60/Ro52/La): características clínicas de 1434 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas_____	73
• <b>Tabla 9c.</b> AAC anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos vs triple negativos (Ro60/Ro52/La): alteraciones analíticas de 1434 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas_____	73
• <b>Tabla 10.</b> Descripción general de los casos en el REMICAM_____	74
• <b>Tabla 11.</b> AAC anti-Ro 60 kDa positivos vs anti-Ro 60 kDa negativos en 189 pacientes con polimiositis-dermatomiositis_____	75
• <b>Tabla 12.</b> Descripción general de los 3656 pacientes del registro de	

lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología_____	76
• <b>Tabla 13.</b> AAC anti-Ro 60 kDA o anti-La positivos vs anti-Ro 60 kDA y anti-La negativos: datos generales y manifestaciones clásicas de 3537 pacientes con lupus eritematoso sistémico_____	77
• <b>Tabla 14.</b> AAC anti-Ro 60 kDa y anti-La positivos vs anti-Ro 60 kDa positivos: datos generales y manifestaciones clásicas en 1376 pacientes con lupus eritematoso sistémico_____	78
• <b>Tabla 15.</b> Causas de discrepancias en el estudio de las asociaciones clínicas de los autoanticuerpos_____	80

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Producción de la ribonucleoproteína Ro/La_____	16
<b>Figura 2.</b> Detalle de la estructura molecular de la ribonucleoproteína Ro/La_____	16
<b>Figura 3.</b> Frecuencias y proporciones según enfermedad primaria en el registro ERAS-HGUGM_____	65
<b>Figura 4.</b> Frecuencias y proporciones según miopatía en el REMICAM_____	74
<b>Figura 5.</b> Frecuencias y proporciones según coexistencia de Lupus y Síndrome de Sjögren en el RELESSER_____	76

# **1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

## 1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AAC:** Autoanticuerpos
- **ACPA:** Acrónimo inglés de *anti-citrullinated protein antibodies*
- **ACR:** Acrónimo inglés de *American college of rheumatology*
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **ALBIA:** Acrónimo inglés de *Addressable laser bead immunoassay*
- **ANA:** Anticuerpos antinucleares
- **anti-ADN:** Anticuerpos anti ADN
- **anti-ENA:** Anticuerpos anti antígenos nucleares extraíbles
- **anti-Sm:** Anticuerpos anti Smith
- **anti-TNF:** anti factor de necrosis tumoral
- **AR:** Artritis reumatoide
- **ARN:** Ácido ribonucleico
- **BAFF/BLys:** Acrónimo inglés de *B-cell activating factor / B lymphocyte stimulator*
- **BCC:** Bloqueo cardiaco congénito
- **BILAG:** Acrónimo inglés de *British isles lupus activity group*
- **CBP:** Cirrosis biliar primaria
- **DM:** Dermatomiositis
- **ELISA:** Acrónimo inglés de *enzyme-linked immunosorbent assay*
- **EMTC:** Enfermedad mixta del tejido conectivo
- **EPI:** Enfermedad pulmonar intersticial
- **ERAS:** Enfermedad reumática autoinmune sistémica
- **ERAS-i:** Enfermedad reumática autoinmune sistémica incompleta o indefinida
- **ESC:** Esclerosis sistémica cutánea
- **EULAR:** Acrónimo inglés de *European League Against Rheumatism*
- **Fc-γR:** Receptor de la fracción cristalizable de la inmunoglobulina G
- **FR:** Factor Reumatoide
- **HGUGM:** Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- **HLA:** Acrónimo inglés de *Human leukocyte antigen*
- **IFI:** Inmunofluoresencia indirecta.
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **IP:** Investigador principal
- **IRF5:** Factor 5 regulador del Interferón
- **kDa:** Kilodalton
- **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo

- **LES:** Lupus eritematoso sistémico
- **LIA:** Acrónimo inglés de *line immunoassay*
- **MII:** Miopatía inflamatoria idiopática
- **MI-j:** Miositis juvenil
- **MI-neo:** Miositis paraneoplásica
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **PDM:** Polimiositis Dermatomiositis
- **PM:** Polimiositis
- **PSAP:** Presión sistólica de la arteria pulmonar
- **QTc:** Intervalo QT corregido
- **RELESSER-TRANS:** Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la sociedad española de reumatología en su fase transversal
- **REMICAM:** Registro de miopatías inflamatorias de la comunidad autónoma de madrid
- **RNP:** Ribonucleoproteína
- **TRIM:** Acrónimo inglés de *Tripartite Motif*
- **SAF:** Síndrome antifosfolípido
- **SAP:** Síndrome antifosfolípido primario
- **scRNA-hY:** ARN pequeño citoplásmico humano
- **SELENA:** Acrónimo inglés de *Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment*
- **SER:** Sociedad española de reumatología
- **SLEDAI:** Acrónimo inglés de *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*
- **SLICC/ACR DI:** Acrónimo inglés de *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*
- **SOC:** Síndrome orgánico cerebral
- **So-ERAS:** Solapamiento de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas
- **SORCOM:** Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid
- **SS:** Síndrome de Sjögren
- **SSP:** Síndrome de Sjögren Primario
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular

## **2. RESUMEN**

---

## 2. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El sistema de autoanticuerpos anti-Ro y anti-La es uno de los más útiles en la práctica clínica diaria y también de los más ampliamente estudiados debido a su alta prevalencia en la población de pacientes con ERAS. A lo largo de los años se ha descrito una gran variedad de asociaciones clínicas, no siempre coincidentes. No hay prácticamente estudios que incluyan todo el espectro de las ERAS, incluyendo las variantes juveniles, y en una población homogénea étnica y geográficamente. Las evidencias actuales indican que las proteínas Ro60 kDa y Ro 52 kDa no son parte de un complejo macromolecular estable y potencialmente esto se traduce en que los AAC anti-Ro 60 kDa y anti-Ro 52 kDa condicionan asociaciones clínicas diferentes.

**OBJETIVO:** Determinar si existen patrones clínicos relacionados con la detección de AAC anti-Ro 60 kDa, anti-Ro 52 kDa y anti-La en pacientes con ERAS, independientemente del diagnóstico.

**MÉTODOS:** Estudio observacional prospectivo en un solo centro (registro longitudinal ERAS-HGUGM) de pacientes con ERAS no seleccionados por diagnóstico y estudios observacionales retrospectivos multicéntricos (registros transversales REMICAM y RELESSER) de pacientes con PDM y LES, respectivamente. Los casos fueron analizados comparativamente en base a su expresión de AAC anti-Ro/La.

**RESULTADOS:** En el registro ERAS-HGUGM se analizaron un total de 3003 pacientes incluyendo 13 enfermedades diferentes, el 79.1% eran mujeres y el 24.4% expresaban AAC anti-Ro 60 kDa, anti-Ro52 kDa y/o anti-La; se encontró una asociación significativa con el inicio temprano de la enfermedad, la manifestaciones clínicas y de laboratorio típicas del LES, SS, EMTC y so-ERAS así como una mayor frecuencia de EPI; la coexpresión de AAC anti-Ro 60kDa y anti-Ro 52 kDa aumentaban las frecuencias observadas en estas asociaciones; Estos AAC se asociaban negativamente con el desarrollo de artropatía crónica y ACPA; en los casos de triple positividad se observó un descenso significativo en la mortalidad. En el REMICAM se analizaron un total de 479 pacientes incluyendo 7 variantes de MII, el 74.1% eran mujeres y el 61.9% expresaban AAC anti-Ro 60kDa y/o anti-La; se encontró una asociación significativa con fotosensibilidad, EPI y AAC anti-Jo1. En el RELESEER-TRANS: se analizaron un total de 4.024 casos, de los cuales el 14% tenía un SS 2<sup>rio</sup>, el 92.2% eran mujeres y el 38.1% expresaban AAC anti-Ro 60 kDa y/o anti-La; se encontró una asociación significativa con las lesiones fotosensibles, hematológicas, vasculitis y cuando se coexpresan anti-Ro 60 kDa con anti-La disminuye la expresión de anti-DNA, nefritis y la mortalidad.

**CONCLUSIÓN:** el registro ERAS-HGUGM define más asociaciones que los registros REMICAM y RELESSER. Los autoanticuerpos anti-Ro 60 kDa se asocian a la aparición de enfermedad pulmonar intersticial y a las lesiones fotosensibles independientemente de la enfermedad de base, también se asocian a las manifestaciones clásicas del LES y el SS junto a un efecto protector para las artritis crónicas. La coexpresión de anti-Ro 60 kDa con anti-Ro 52 kDa aumenta la frecuencia

de estas asociaciones y la expresión de anti-La disminuye las manifestaciones graves como nefritis, EPI y mortalidad.

### **3. ABSTRACT**

---

### 3. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The anti-Ro and anti-La is one of the most useful autoantibodies system in the daily clinical practice and it is the most widely studied because of its high prevalence in the systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD). Throughout the years, great varieties of clinical associations have been described, not always being coincident. There are no studies that cover the spectrum of SARD in a homogeneous population, including juvenile variants. Current evidence indicates that the Ro 60 kDa and Ro 52 kDa proteins are not part of a stable macromolecular complex and potentially, it means that the anti-Ro 60 kDa and anti-Ro 52 kDa autoantibodies (AAB) determine distinctive clinical associations.

**OBJECTIVE:** To determine whether there are clinical patterns related to the detection of anti-Ro 60 kDa, anti-Ro 52 kDa and anti-La in patients with SARD, regardless of primary diagnosis.

**METHODS:** Prospective observational study in a single center (SARD-HGUGM longitudinal register) of patients with SARD not selected by diagnosis and multicenter retrospective observational studies (REMICAM and RELESSER cross-sectional studies) of patients with PDM and SLE, respectively. The cases were analyzed based on their expression of anti-Ro / La AAC.

**RESULTS:** 3003 patients including 13 different diseases were analyzed in the HGUGM-ERAS registry. Seventy nine percent were women and 24.4% expressed AAC anti-Ro 60 kDa, anti-Ro52 kDa and / or anti-LA. A significant association was found with younger age at disease onset, manifestations of SLE, SS, MCTD, overlap syndromes, and a higher frequency of interstitial lung disease (ILD). The co-expression of AAB anti-Ro 60kDa and anti-Ro 52 kDa increased the frequencies observed in these associations; These AAB were negatively associated with the development of chronic arthropathy and ACPA; In cases with triple positivity, a significant descent in mortality was observed. At REMICAM 479 patients were analyzed, including seven variants of inflammatory myositis; 74.1% were woman and 61.9% of them expressed anti-Ro 60kDa and / or anti-La; A significant association was found with photosensitivity, ILD and anti-Jo1. In RELESEER-TRANS a total of 4.024 cases were analyzed, 14% had secondary SS, 92.2% were women and 38.1% expressed anti-Ro 60 kDa and/or anti-La; patients with anti-Ro/La showed a higher frequency of photosensitive lesions, hematological manifestations and vasculitis; moreover, when co-expressing anti-Ro 60 kDa with anti-La, a lower anti-DNA, nephritis and mortality was observed.

**CONCLUSION:** The HGUGM-ERAS registry outline more clinical associations than the REMICAM and RELESSER registers. Anti-Ro 60 kDa autoantibodies are associated with the onset of ILD and photosensitive lesions, independently of the underlying disease; they are also associated with the clinical manifestations of SLE

and SS along with a protective effect for chronic arthritis. The co-expression of anti-Ro 60 kDa with anti-Ro 52 kDa increases the frequency of these associations and the expression of anti-La reduces severe manifestations such as nephritis, ILD and mortality.

## **4. INTRODUCCIÓN**

---

#### 4. INTRODUCCIÓN

Los autoanticuerpos (AAC) son inmunoglobulinas con capacidad de reconocer e interactuar contra estructuras celulares propias, estos pueden ser detectados en la circulación de los pacientes con enfermedades autoinmunes. Con su descubrimiento y tipificación se creó un gran paradigma en el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades, hoy en día persisten algunos remanentes de las ideas iniciales. Se pensó que eran herramientas altamente específicas y únicas de determinadas entidades patológicas, incluso que eran siempre el origen del daño tisular en varias enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS). Actualmente sabemos que existen AAC naturales con funciones fisiológicas (1), que la cantidad de AAC descritos supera en gran manera al número de ERAS y que, aparentemente, no todos intervienen en la patogenia de la enfermedad. En el lupus eritematoso sistémico (LES), modelo de ERAS, se han descrito más de 100 AAC diferentes (2). De ellos, solo los AAC anti-ADN (ácido desoxirribonucleico) de doble cadena, anti-Sm (Smith), anti-cardiolipina y anti- $\beta$ 2-glicoproteína I son considerados como criterio de clasificación de la enfermedad (3) y ninguno de ellos es una característica única de la misma. En la práctica diaria, los AAC se utilizan sin importar el papel patogénico que tengan, habitualmente como marcadores serológicos para diferenciar entre procesos autoinmunes y no autoinmunes si los AAC se asocian a una enfermedad o una manifestación clínica concreta. Los AAC son muy útiles para diagnosticar precozmente las ERAS porque aparecen desde las etapas tempranas o

preclínicas de la enfermedad, lo cual se traduce en un inicio precoz del tratamiento y la consiguiente mejoría del pronóstico.

El caso de los AAC anti-Ro (Robert)/SS-A y anti-La/SS-B es particularmente interesante ya que son frecuentes en pacientes con LES o síndrome de Sjögren (SS), asociados a manifestaciones clínicas dispares como la xeroftalmia, xerostomía, artralgias inflamatorias, fotosensibilidad, lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal, linfopenia, nefritis, vasculitis leucocitoclástica, déficit de la fracción C4 del complemento (2, 4-6). A pesar de esto, se usan como criterios de clasificación de LES y SS.

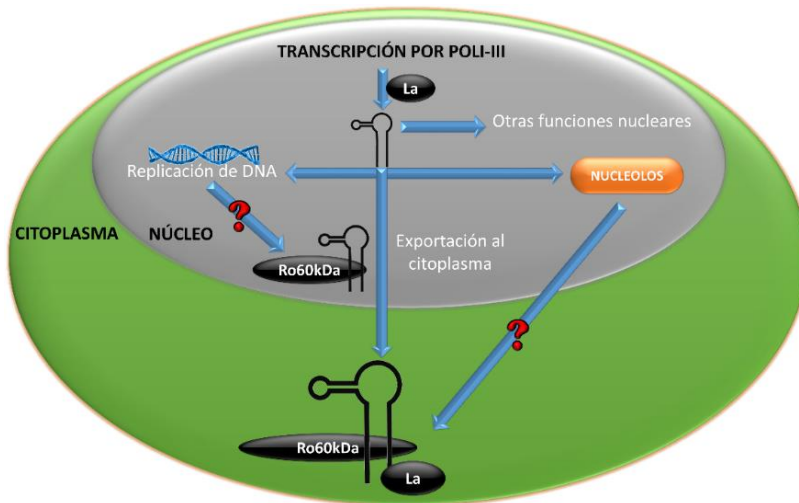
El objetivo mayor de esta tesis es analizar la expresión de los AAC anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B en 3 cohortes distintas de pacientes con ERAS, para entender mejor la correlación entre los AAC y las manifestaciones clínicas y serológicas en las diferentes ERAS.

#### **4.1. Bases moleculares de las proteínas Ro y La**

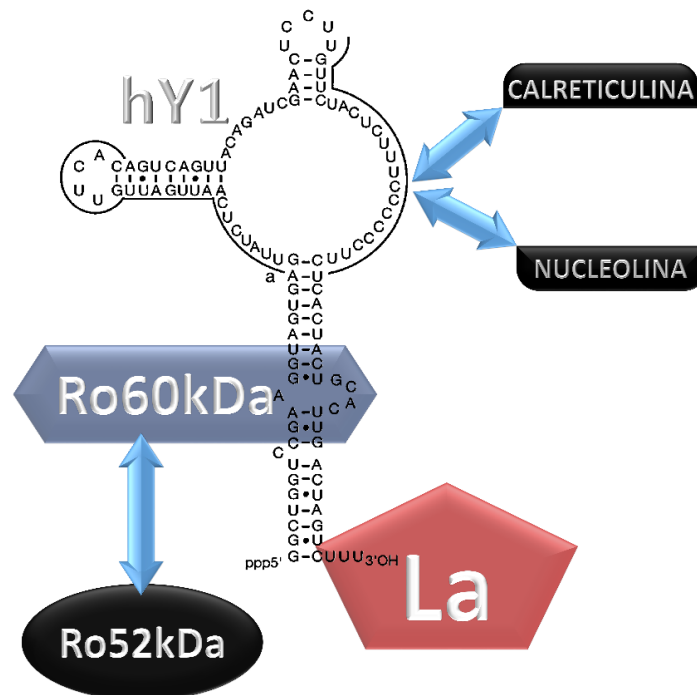
Las proteínas Ro y La se encuentran en todas las especies de organismos eucariotas. El polipéptido “La” se localiza en el núcleo y en los nucléolos, en menor medida en el citosol, mientras que el polipéptido “Ro” tiene la capacidad de moverse desde el núcleo hasta el citoplasma. Ambas proteínas se encuentran en

todos los tejidos humanos (7). Su máxima concentración se expresa en los linfocitos y en el bazo, seguido de riñones, tracto gastrointestinal y en menor concentración en corazón, cerebro, músculo esquelético y pulmones. La expresión es mínima en los eritrocitos. La concentración de los polipéptidos Ro y La se correlaciona parcialmente con los hallazgos clínicos observados en los pacientes portadores de AAC anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B.

El complejo molecular Ro/La está formado por al menos 3 proteínas diferentes (Ro-60 kDa, Ro-52 kDa y La-47 kDa) unidas por enlaces no covalentes y 1 molécula de ARN (ácido ribonucleico) citoplasmático de pequeño tamaño (scRNA-hY) (8, 9). Se han identificado otros componentes proteicos como la calreticulina (10) y la nucleolina (11) que no siempre precipitan con este complejo molecular, por lo que se interpreta que son componentes transitorios, proteínas que se unen a ciertos scRNA-hY seleccionados o proteínas que no se unen de forma sincrónica con las proteínas Ro y La. El conjunto completo se conoce como ribonucleoproteína Ro/La (RNP-Ro/La) (figuras 1 y 2). La capacidad antigénica mayor reside en el componente proteico Ro-60 kDa (12, 13). Las moléculas scRNA-hY pueden ser hY1, hY3, hY4 y hY5 (la “h” describe el origen humano y la “Y” hace referencia al citoplasma del inglés cYtoplasmic) (14, 15). Hasta ahora se han descrito AAC contra los polipéptidos La, Ro-60 kDa, Ro-52 kDa y el scRNA-hY5 puro (16).



**Figura 1.** Producción de la ribonucleoproteína Ro/La. Todos los ARN pequeños producidos por la polimerasa-III son unidos y estabilizados por la proteína “La” para continuar su maduración y funciones nucleares concretas (replicación de ADN, funciones nucleolares específicas y otras). Algunos subtipos de estos ARN (scRNA-hY) se unen a la proteína Ro60 kDa antes de ser exportados al citoplasma.



**Figura 2.** Detalle de la estructura molecular de la ribonucleoproteína Ro/La. Los componentes fijos son el esqueleto de scRNA-hY que se ejemplifica con el subtipo hY1; la proteína “La” que se encuentra unida al extremo 3’ (carboxilo) en la cola rica en residuos de uridina (UUU-OH); y Ro60 kDa con su sitio de unión al ARN ubicado en el vástago al nivel de la protuberancia de citosina, mientras que Ro52 kDa es un componente transitorio que no se une al ARN. Otras proteínas se pueden encontrar asociadas transitoriamente como la calreticulina y la nucleolina que interactúan con el dominio de bucle mayor.

#### **4.1.1. Antígeno Ro-60 kDa**

Se conoce muy poco sobre las funciones celulares de la proteína Ro-60 kDa. Los datos actuales sugieren que es un punto de control de calidad sobre la producción de ARN, también llamado TROVE2 por ser el segundo miembro de la familia de ribonucleoproteínas TROVE (Telomerasa, Ro y Vault) que se encargan de estabilizar y marcar para la degradación a los fragmentos de ARN plegados inadecuadamente. Ro-60 kDa actúa como una proteína chaperona uniéndose a cadenas de scRNA-hY anormalmente plegadas, les otorga estabilidad y las señala (ubiquitinización) para posteriormente ser degradadas y así evitar un funcionamiento patológico (17) (figuras 1 y 2). Otro posible papel específico de la proteína Ro-60 kDa se asocia a la supervivencia celular después de la exposición ultravioleta evidenciada en bacterias resistentes a esta radiación y confirmada en células de mamíferos carentes de Ro-60 kDa que sufren una muerte celular acelerada tras la radiación ultravioleta (18, 19). La función normal de esta proteína puede estar ligada a la prevención de procesos autoinmunes ya que en ratones con deficiencia de la proteína Ro-60 kDa se desarrollan manifestaciones similares al LES con producción de ACC y glomerulonefritis membranoproliferativa (19). La función de la proteína Ro-60 kDa puede depender también del tipo de scRNA-hY al que se encuentre unida, que puede influir en la localización celular de la RNP-Ro, la asociación a otros tipos de ARN y la conformación de complejos con otras proteínas.

#### 4.1.2. Antígeno Ro-52 kDa

Se conoce muy poco sobre las funciones celulares de la proteína Ro-52 kDa. Es un componente transitorio de las partículas RNP-Ro, no siempre se encuentra asociado físicamente, y no tiene la capacidad de unirse a ARN como se creía inicialmente (20) (figuras 1 y 2). La proteína Ro-52 kDa se ha identificado como la proteína ligasa ubiquitina E3 (*E3 ubiquitin-protein ligase*) (21). Esta proteína es inducible por interferón y actúa como receptor Fc de inmunoglobulina G (Fc- $\gamma$ R) atípico, debido a que su estructura y función son diferentes al resto de receptores Fc- $\gamma$  (22, 23). Se encuentra en el citoplasma y el núcleo sin expresarse en la membrana celular, y pertenece a una familia de proteínas recientemente identificadas como TRIM-Family (*tripartite motif family*). El antígeno Ro-52 kDa es la proteína TRIM 21 (24).

Se desconoce la función y relevancia de un receptor de Fc- $\gamma$  adherido a un complejo de ribonucleoproteínas citosólicas y tampoco se dilucida una relación fisiopatológica para la formación de AAC anti-Ro-52 kDa. Puede existir una relación fisiopatológica entre la proteína Ro-52 kDa y el desarrollo de LES y SS pues esta proteína forma parte de una vía de regulación negativa sobre citoquinas inflamatorias e interferón-I (25-27). Esta última es uno de los componentes proinflamatorios sobreexpresados en ambas enfermedades (28, 29). Entre las preguntas aún no resueltas queda por confirmar si los AAC anti-

Ro-52 kDa inhiben la función de la proteína y desequilibran el sistema de regulación negativa sobre el interferón-I (30).

#### **4.1.3. Antígeno La**

Se conoce muy poco sobre las funciones celulares de la proteína “La”. Es un antígeno de 47 kDa muy abundante en todas las células del organismo y se encuentra invariablemente uniendo todos los productos sintetizados por la ARN polimerasa III (7, 31) que incluyen una gran variedad de ARN no codificantes y ARN de origen viral. Todos los fragmentos de ARN sintetizados por la polimerasa III poseen en su extremo 3' (carboxilo) una cola rica en residuos de uridina (UUU-OH) y esta secuencia terminal es la que reconoce la proteína “La” como su sitio de unión al ARN (32, 33) (figuras 1 y 2). Una de las funciones que se proponen es la de estabilizar estos nuevos ARN nacientes para facilitar su proceso de maduración y protegerlos de la degradación por exonucleasas (34). Dentro de la variedad de ARN no codificantes a los que se une “La” se encuentra un subgrupo de scRNA-hY a los que posteriormente en el proceso de maduración también se une la proteína Ro 60 kDa. Esta última tiene un sitio de unión diferente en la proximidad del sitio de unión de “La” por lo que se establece una relación física entre ambas Ro 60 kDa y La 47 kDa. Aun se discute si la proteína “La” interacciona físicamente con la subunidad Ro 52 kDa.

## **4.2. AAC contra la RNP-Ro y La**

Los AAC anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B son de los AAC más frecuentes en las ERAS y son los anti-ENA de mayor prevalencia, tradicionalmente asociados al LES y el SS (12). Desde el punto de vista diagnóstico son muy útiles porque se consideran como criterio de clasificación para el SS y aparecen en el suero de los pacientes con LES entre 3 y 10 años antes del inicio de la enfermedad (35, 36).

Estos AAC han recibido diferentes nombres por los grupos de investigación que los detectaron por primera vez de forma independiente y, recientemente, en base a sus características moleculares. En la primera descripción de Anderson et al (37) en 1961 describe dos antígenos celulares denominados SjD y SjT (primeras letras de los nombres de los pacientes “Don” y “Tra”) y 8 años después el grupo de Clark los describe como un antígeno citoplasmático en las células de un paciente con LES llamado Robert (Ro) (38). Posteriormente, el grupo de Alspaugh y Tan (39) los describieron en 1975 como un antígeno nuclear encontrado en los pacientes con SS y les llamaron precipitinas A (SS-A) y B (SSB). Actualmente, los antígenos Ro se denominan Ro-60 kDa/TROVE2 y Ro-52 kDa/TRIM21, debido a sus características moleculares y su pertenencia a familias proteicas.

Originalmente se pensó que los AAC estaban dirigidos contra una partícula proteica única que se encontraba unida a ARN humano pequeño citosólico scRNA-hY (40), pero posteriormente se describió que la respuesta autoinmune contra la

partícula Ro es heterogénea y diversa (41). Actualmente, se conoce que existen dos AAC anti-Ro diferentes dirigidos contra proteínas que conforman la partícula Ro, una de 60 kDa y otra de 52 kDa (42). Los epítopes en la proteína Ro 60 kDa son predominantemente conformacionales y superficiales (41), mientras que en la proteína Ro 52 kDa son lineares e internos. Por tanto, los AAC se dirigen contra la estructura nativa de Ro 60 kDa y contra la estructura desnaturalizada de Ro 52 kDa (43). La subpartícula de 60 kDa es la que se une físicamente al ARN, la de 52 kDa no se une a los ARN y no es un componente estable de la RNP-Ro. La subpartícula Ro 52 kDa se encuentra transitoriamente asociada a Ro 60 kDa y se discute si interacciona molecularmente con “La”, aunque todavía se desconoce el detalle de estas interacciones. Ambas subpartículas son codificadas por diferentes genes y tienen funciones celulares muy diferentes. Cuando la expresión fisiológica de estas proteínas se altera en modelos animales, se desarrollan cuadros similares al LES, con dermatitis fotosensible y nefritis (19, 44, 45).

Los AAC anti-Ro 52 kDa pueden ser detectarse en ausencia de AAC anti-Ro60 kDa en diversas enfermedades autoinmunes y hasta en el 2.7% de la población asiática asintomática (46, 47). Algunos estudios sugieren que estos AAC monoespecíficos anti-Ro 52 kDa carecen de utilidad clínica en población no obstétrica porque su prevalencia ronda el 0.5% y nunca explican por si solos los síntomas de la enfermedad (48, 49), aunque si se reconoce que la coexistencia con AAC anti-Ro 60 kDa se traduce en una mayor agresividad de los síntomas de

disfunción glandular en el SS (50-52). Otros estudios encuentran que la prevalencia de AAC monoespecíficos anti-Ro 52 kDa es muy superior, desde el 5,4% en los casos de LES juvenil hasta el 34,4% en pacientes con miopatías inflamatorias (42). Estos AAC monoespecíficos se detectan en pacientes con esclerosis sistémica cutánea (ESC), miopatías inflamatorias y hepatitis autoinmune asociados ocasionalmente a enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (53) aunque se desconoce si existe una causalidad directa o se debe a la coexistencia con AAC anti-sintetasas.

La gran mayoría de los AAC anti-Ro reaccionan con la subunidad nativa de 60 kDa y la técnica de detección con mayor sensibilidad es el ELISA. Los AAC anti-Ro 52 kDa, dado que se unen preferentemente a la proteína desnaturalizada, deben detectarse mediante técnicas de inmunoblotting más específicas y menos sensibles (54).

La frecuente coexistencia de AAC anti-Ro 60 kDa y anti-La se ha atribuido a la asociación física existente entre ambas proteínas. Los AAC anti-La se asocian a manifestaciones extra glandulares en el SS y a una menor prevalencia de nefritis y menor riesgo de convulsiones en pacientes con LES (55). También se relacionan con el desarrollo de lupus neonatal con bloqueo cardiaco congénito (BCC) (56). Es de destacar que casi nunca se observan títulos altos de AAC anti-La en ausencia de AAC anti-Ro y, dada su baja frecuencia (alrededor del 1.3%) se desconoce si

existe un perfil clínico asociado a la detección de AAC monoespecíficos anti-La (57).

#### **4.3. Bases genéticas de los AAC anti-Ro**

La producción de AAC anti-Ro se asocia con la expresión combinada heterocigota de los alelos HLA-DQ1 y DQ2 (58, 59). También se describe una clara asociación con algunos polimorfismos del receptor de linfocitos T. La concentración de AAC anti-Ro es muy alta cuando concurren la expresión de alelos HLA-DQ y los polimorfismos específicos del receptor de células T (60). Igualmente, se observan títulos altos de AAC anti-Ro/La en pacientes portadores de HLA-DR2 y DR3 (58, 61). El HLA-DR3 se encuentra en el 79% de los pacientes con AAC anti-Ro/La en contraposición al 20% observado en los pacientes con SS primario seronegativo y en el 25% de los controles (62). Por otro lado, se ha evidenciado que los niveles elevados de AAC anti-La se relacionan con HLA-DR5 (63). También se ha descrito que algunos haplotipos específicos se asocian a la producción de AAC anti-Ro/La (64-68) (tabla 1). A la luz de los hallazgos citados se puede inducir que los HLA de clase II están relacionados con la iniciación y perpetuación de la respuesta autoinmune dirigida contra los autoantígenos Ro/La, pero todavía no se ha podido establecer una clara asociación entre las manifestaciones clínicas y estas variantes genéticas.

Otros estudios más recientes sugieren una fuerte asociación entre el desarrollo de los AAC anti-Ro y la presencia de ciertos haplotipos del IRF5 (Factor 5 regulador del Interferón) en pacientes con LES (69).

**Tabla 1.** Haplotipos HLA en el SS primario asociados a AAC anti-Ro/La

<b>AUTOR Y AÑO</b>	<b>LUGAR</b>	<b>HAPLOTIPO</b>	<b>AAC</b>
<i>Rischmuller 1998 (64)</i>	Australia	DR2-DQA1*0102DQB1*0602	Anti-Ro o Anti-La
		DR3DQA1*0501-DQB1*02	Anti-Ro y Anti-La
<i>Guttenberg 2003 (65)</i>	Francia	DRB1*15/DQB1*01	Anti-Ro o Anti-La
		DRB1*03/DQB1*02	Anti-Ro y Anti-La
<i>Miyagawa 1998 (66)</i>	Japón	DRB1*08032/DQA1*0103/DQB1*0601	Anti-Ro y Anti-La
		DRB1*1501/DQA1*0102DQB1*0602	Anti-Ro
<i>Guggenbuhl 1988 (67)</i>	Francia	DRB1*1501.*0301	Anti-Ro o Anti-La
<i>Tzioufas 2002 (68)</i>	Europa	DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*02	Anti-Ro o Anti-La
		DRB1*01/DQB1*02 heterocigoto	Anti-Ro y Anti-La

#### **4.4. ¿Cómo se generan los AAC anti-Ro/La?**

Se desconoce cuál o cuáles son los desencadenantes de la formación de los AAC anti-Ro. La mayoría son inmunoglobulinas (Ig) policlonales de clase G, pero se sabe poco de las especificidades finas de las clases IgM o IgA. Las subunidades de 60 kDa y 52 kDa poseen diversos epítopes a los que se unen los AAC. Algunos de los epítopes lineares de la subunidad de 60 kDa comparten secuencias peptídicas con la nucleocápside proteica del virus de la estomatitis vesicular (70) y en animales de laboratorio se ha demostrado que tras la inoculación de la nucleocápside se desarrollan AAC anti-Ro 60 kDa (71). Esto sugiere que algunas infecciones virales podrían desencadenar la aparición de estos AAC y, en un individuo genéticamente susceptible, este fenómeno se perpetuaría llegando a desarrollarse una ERAS.

#### **4.5. Detección de los AAC anti-Ro/La**

Los AAC anti-Ro/SS-A 60 kDa y anti-La se detectaban clásicamente por técnicas de inmunodifusión doble y contrainmunolectroforesis, pero han sido superadas por sistemas automáticos de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Estos métodos brindan gran sensibilidad a costa de detectar concentraciones bajas de AAC, pero se pierde especificidad ya que detectan AAC de baja afinidad menos relevante para la clínica diaria.

Como se ha mencionado, los métodos en donde se utiliza la proteína desnaturalizada solo sirven para detectar AAC anti-Ro 52 kDa y anti-La, sea inmunoensayo en línea (LIA), inmunoblotting o ALBIA (*addressable laser bead immunoassay*) que difieren ampliamente en sensibilidad y especificidad (72). Es importante señalar que los AAC anti-Ro 52 kDa no son detectados mediante los métodos clásicos como los ELISA basados en la proteína Ro nativa y tampoco se asocian a ningún patrón ANA de inmunofluorescencia indirecta (IFI).

#### **4.6. Utilidad clínica de los AAC anti-Ro/La**

##### **4.6.1. Criterio de clasificación de SS**

Los hallazgos histológicos característicos y los AAC anti-Ro/La son los criterios de mayor peso en la clasificación de SS en el consenso europeo-americano de 2002 (73) que fueron revalidados en 2016 (74).

#### **4.6.2. Asociaciones diagnósticas y clínicas aceptadas**

La relevancia de los AAC anti-Ro/La en el SS primario es bien conocida. Los AAC anti-Ro/La suelen condicionar un patrón de inmunofluorescencia moteado fino (75). La presencia de estos AAC parece tener muy pocas variaciones a lo largo de la evolución de la enfermedad (62), incluso después del tratamiento con Rituximab (76). Su presencia se correlaciona frecuentemente con una menor edad al momento del diagnóstico, mayor duración de la enfermedad, mayor disfunción glandular, parotiditis recurrente y más infiltración linfocitaria en las glándulas salivales menores (77, 78). Cuando la positividad es doble para anti-Ro/La se observa una mayor frecuencia de manifestaciones extra glandulares como esplenomegalia, adenopatías, vasculitis cutánea y fenómeno de Raynaud (68, 79). Se asocian también a la detección de factor reumatoide, hipergammaglobulinemia policlonal y crioglobulinemia (79, 80).

Cuando se utilizan métodos de alta sensibilidad, los AAC anti-Ro se detectan hasta en el 50% de los pacientes con LES y hasta en el 80-90% de pacientes con SS (12), aunque esto puede estar condicionado por ser los AAC anti-Ro un criterio de clasificación para SS y no serlo para LES, lo que puede inducir a que el clínico diagnostique casos de LES de baja agresividad como SS primarios. En el lupus neonatal, casi el 100% de las madres tienen AAC anti-Ro/La (56) y se observa una frecuencia similar en pacientes con lupus

eritematoso cutáneo subagudo (LECS) (81). En otras enfermedades como en la cirrosis biliar primaria (CBP), ESC, polimiositis-dermatomiositis (PDM), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y artritis reumatoide (AR) son menos frecuentes, pero muchos de estos casos van acompañados de un SS secundario (42, 53, 82-85).

#### **4.6.2.1. Disfunción glandular**

Los AAC anti Ro/La se han asociado con xeroftalmia, xerostomía, prueba de Schirmer positiva, y tinción ocular con Rosa de bengala y sialografía patológicos (86, 87). En las pruebas de gammagrafía la tasa de acumulación del radiotrazador en las glándulas parótidas es significativamente menor en los pacientes con AAC anti-Ro y especialmente alterada en aquellos doble positivos anti-Ro/La (50). Algo similar ocurre con el grado de infiltración linfocitaria en las glándulas salivales, que es mayor en los individuos doble positivos anti-Ro 52 kDa y anti-La, seguidos por los mono-específicos anti-Ro y los doble negativos (51, 52). También se han relacionado los AAC anti-Ro/La con la infiltración por células plasmáticas productoras de AAC (88, 89).

#### **4.6.2.2. Fotosensibilidad cutánea**

Uno de los hallazgos más frecuentes en las ERAS (sobretudo LES, PDM y ESC) son las erupciones rojizas, maculopapulares que se desencadenan o empeoran con la exposición a la luz ultravioleta, lo que se describe como fotosensibilidad y se utiliza como una herramienta diagnóstica (90). Las lesiones fotosensibles son variadas y polimorfas en todo el espectro de las ERAS. Se asocian típicamente a la expresión de AAC antiRo-60 kDa y aparecen con mayor frecuencia en la población pediátrica (91), disminuyendo su incidencia en LES iniciado por encima de los 50 años de edad (92).

La patogenia de las alteraciones mucocutáneas en los pacientes con AAC anti-Ro/La no está clara. Basado en los datos experimentales disponibles se plantea un modelo escalonado en el que la luz ultravioleta estimula la producción de la proteína Ro en el citoplasma y núcleo de los queratinocitos (93) y al mismo tiempo promueve su migración hacia la superficie en la membrana celular (93, 94) en donde pueden ser fácilmente atacados por los AAC circulantes conllevando al daño tisular cutáneo (95). Este modelo ha sido validado indirectamente en humanos mediante estudios histológicos que correlacionan la expresión de Ro y La en la superficie de los queratinocitos de los pacientes con LES con fotosensibilidad y títulos elevados de AAC anti-Ro/La (96).

#### **4.6.2.3. Disfunción cardíaca**

La aparición del BCC representa la principal anomalía de la conducción cardíaca observada en los fetos o recién nacidos de madres portadoras de AAC anti-Ro/La. Un 1-2% de los casos desarrollan BCC y el riesgo de recurrencia aumenta hasta el 10-15% en un segundo embarazo. Se observa una asociación fuerte con los AAC maternos anti-Ro/La circulantes, alcanzando el mayor riesgo en caso de presentar anti-Ro 52 kDa y anti-La de forma combinada, pero aún no se ha elucidado completamente la patogenia. Siempre se ha considerado que el corazón adulto se encuentra protegido de la acción de los AAC anti-Ro/La, pero datos recientes sugieren que también puede ser una diana del proceso autoinmune (72). Algunos adultos portadores de AAC anti-Ro y ERAS desarrollan arritmias ventriculares complejas (97) y alteraciones de la repolarización cardíaca con un incremento significativo de los intervalos QT corregidos (QTc) (98, 99). En la población general, la prolongación QTc es un factor de riesgo para la muerte súbita por arritmia. Estas alteraciones parecen deberse al efecto inhibitorio de los AAC anti-Ro sobre las corrientes de potasio  $I_{kr}$  en los cardiomiocitos aunque no se ha demostrado aun asociación entre AAC anti-Ro y una mayor incidencia de arritmias letales (100, 101).

#### **4.6.2.4. Manifestaciones articulares**

Se ha comunicado que en los pacientes con AAC anti-Ro aparecen manifestaciones articulares leves como las artralgias inflamatorias (102), pero también se relacionan con la artropatía deformante de Jaccoud (102, 103), en especial los AAC anti-Ro52 kDa (103). Un estudio más reciente (104), con solo 48 pacientes, no consiguen detectar esta asociación.

#### **4.6.2.5. Alteraciones de laboratorio**

Se han descrito asociaciones entre la expresión de AAC anti-Ro/La con hipergammaglobulinemia, niveles de  $\beta$ 2-microglobulina, cadenas ligeras libres Kappa y el BAFF (*B-cell activating factor*) o BLys (*B lymphocyte stimulator*) (105-107). Algunas observaciones recientes con un número limitado de pacientes apuntan a que las concentraciones de factor reumatoide, IgG y  $\beta$ 2-microglobulina son sensibles al tratamiento con Rituximab mostrando una caída drástica de sus títulos después de la depleción de linfocitos B, pero esto parece no afectar a los títulos de AAC anti-Ro/La (76).

#### 4.6.3. Nuevas asociaciones propuestas

Las asociaciones con PDM y EPI aún no han sido aceptadas mayoritariamente. Se ha sugerido que los AAC anti-Ro 52 kDa tienen una especificidad elevada en las PDM y se observan en el 5-25% de los casos (108, 109), de hecho son los principales AAC anti-Ro en PDM (42, 109, 110). En 1997, Rutjes y colaboradores (111) encontraron que el 58% de los sueros positivos para anti-Jo-1 también lo eran para anti-Ro 52 kDa y ninguno de estos pacientes cumplían criterios de SS. Otros cuatro grupos han comunicado hallazgos similares. En Eslovenia, Rozman y colaboradores (112) comunicaron una congruencia Jo-1/Ro 52 kDa del 69%; en una cohorte europea que también incluía la serie eslovena, Brouwer y colaboradores (108) describían una concordancia del 71%; en la serie canadiense de Koenig y colaboradores (113) la expresión combinada era del 35%; y, por último, en Japón, la coexpresión con Jo1 es del 57% y con PL-7 alcanza el 67% (114). La causa de la asociación entre los AAC anti-Ro 52 kDa y anti-Jo-1 es desconocida, pero se ha demostrado con certeza que no hay una reactividad cruzada, no comparten subtipos de scRNA-hY y no se ha demostrado una asociación fisiológica entre los antígenos Ro-52 kDa y Jo-1. Por el momento, son dos proteínas citoplasmáticas sin una relación establecida entre ellas (111). En estas 4 cohortes de pacientes se demuestra que los AAC anti-Ro 52 kDa se encuentran siempre entre los AAC más frecuentes en las PDM, muy superior a la frecuencia de los AAC específicos de miositis, pero su detección se pierde sistemáticamente con los métodos clásicos de detección de AAC anti-Ro 60

kDa (115). Estas observaciones son congruentes con resultados previos que sugerían que el AAC anti-Ro 52 kDa se asocia independientemente a PDM (115), pero otros grupos no logran validar estos hallazgos (48, 49).

Otro tópico en debate es la relación del AAC anti-Ro-52 kDa con la EPI en las PDM y ESC, donde no ha sido posible asignar un papel causal ni descartar que el proceso pulmonar se asocie directamente al AAC anti-Jo-1 o a los AAC característicos de ESC. Otros grupos no consiguen demostrar la asociación de anti-Ro-52 kDa con EPI en ESC o PDM, ni en Canadá (113) ni en España (116). En otros casos, esta asociación simplemente desaparece cuando se analiza esta relación en ausencia de AAC antisintetasas (114). La evidencia más voluminosa que apoya de forma incompleta esta asociación procede de una cohorte internacional (Norteamérica y Australia) de 1574 pacientes con ESC (117), en donde se encuentran 103 casos (6,5%) que presentan AAC anti-Ro52 kDa monoespecíficos en ausencia de anti-Ro60/La u otros AAC asociados a ESC. En dicho registro, los AAC anti-Ro 52 kDa, son un factor de riesgo independiente (OR 2.70, 95% CI 1.75–4.14) para el desarrollo de EPI, pero se habían realizado estudios de AAC anti-Jo1 u otros AAC antisintetasas. Los AAC anti-Ro también se han relacionado con EPI en LES (53, 118-120).

#### 4.6.4. Predictores de enfermedad y determinantes de pronóstico

La mayoría de las ERAS se caracterizan por tener una etapa subclínica en la que la única evidencia de la enfermedad puede ser la existencia de AAC circulantes que aparecen meses o años antes del primer signo o síntoma. Por ello, ciertos AAC interpretados en el contexto y grupo de riesgo adecuados pueden ayudar a predecir el desarrollo de una ERAS específica. Rara vez esto es aplicable a la población general ya que el valor predictivo positivo suele ser inferior al 5%. La predicción de la aparición de las ERAS cobra cada vez mayor importancia desde que en las últimas décadas empiezan a aparecer terapias más efectivas y porque esta ventana preclínica condiciona una oportunidad para cambiar la evolución y el pronóstico de la enfermedad, siempre bajo un análisis estricto que evite exagerar diagnóstico y el tratamiento (121). Existe una clara asociación entre la aparición de los AAC anti-Ro preclínicos y un mayor riesgo de desarrollar SS y LES en individuos susceptibles (35, 122). La detección preclínica de AAC anti-Ro y anti-La supone un riesgo 15 y 10 veces mayor de desarrollar SS, respectivamente (122).

**Tabla 2.** Detección preclínica en el Lupus Eritematoso Sistémico y el Síndrome de Sjögren

	<b>SÍNTOMAS DE SS PRIMARIO*</b>	<b>SÍNTOMAS DE LES**</b>
	<b>Media en años</b>	<b>Media en años</b>
<i>Anti-Ro 60 kDa</i>	4.0	2.9
<i>Anti-La</i>	4.0	2.8

\* Datos obtenidos de población sueca (122)

\*\* Datos obtenidos de población militar norteamericana (35)

Se ha sugerido que los AAC anti-Ro pueden determinar la aparición de una EPI cuando se asocia a los AAC anti-Jo1 (ver 4.6.3 para más detalles). Es importante señalar que recientemente se han descrito los AAC anti-Ro como un factor de riesgo independiente para la respuesta insuficiente al tratamiento con anti-TNF en pacientes con AR (123).

#### **4.7. Papel patogénico de los AAC anti-Ro**

Los AAC anti-Ro pueden producir daño tisular, pero se desconoce su papel en la etiopatogenia del SS u otras ERAS. El modelo más estudiado es el lupus neonatal que se desarrolla como una enfermedad autoinmune adquirida pasivamente por el feto por el paso de Ig maternas a través de la placenta hacia la circulación fetal. Solo el 5% de los niños nacidos de madres anti-Ro positivas desarrollan manifestaciones de lupus neonatal como erupción cutánea fotosensible, LECS, BCC y alteraciones hematológicas (124). La lesión tisular característica del BCC es la fibrosis (125) pero aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto por el que se produce este tejido cicatricial. La existencia de antígenos en el tejido cardiaco fetal y AAC circulantes dirigidos contra ellos no son suficientes para desencadenar el daño tisular. Recientemente, se ha demostrado que se necesitan una serie de factores que dependen ampliamente del feto y del perfil genético de la madre (126-128).

Otros modelos plantean que los AAC anti-Ro pueden reaccionar de forma cruzada contra otros autoantígenos, como es el caso de los epítopes extracelulares de los canales de calcio tipo L en la superficie de los cardiomiocitos fetales, afectando también el proceso de conducción cardíaca (129). Similarmente se encuentran AAC anti-Ro unidos a una proteína de 64 kDa en la superficie de los granulocitos (130), reacción que puede explicar las citopenias.

Recientemente van der Molen y colaboradores (131) han descrito el desarrollo de lupus discoide y otras manifestaciones cutáneas fotosensibles en pacientes con inmunodeficiencia variable común tratados con gammaglobulinas endovenosas, estableciendo un nuevo modelo de autoinmunidad adquirida tras el traspaso de AAC anti-Ro/La contenidos en los preparados comerciales de gammaglobulinas endovenosas.

## **5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

---

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La alta prevalencia de los AAC anti-Ro y anti anti-La condiciona que sean uno de los sistemas de AAC más útiles en la práctica clínica diaria y también más ampliamente estudiados y con una gran variedad de asociaciones clínicas descritas. Estos hallazgos se han realizado siempre en poblaciones con diagnósticos determinados y tamaños de muestra pequeños. No hay prácticamente estudios que incluyan todo el espectro de las ERAS, incluyendo las variantes juveniles, y en una población homogénea étnica y geográficamente. Por otro lado, las evidencias actuales indican que las proteínas Ro60 kDa y Ro 52 kDa no son parte de un complejo macromolecular estable y potencialmente esto se traduce en que los AAC anti-Ro 60 kDa y anti-Ro 52 kDa condicionan asociaciones clínicas diferentes.

Este tipo de estudios solo es posible con registros clínicos que permiten la descripción detallada, sin las restricciones de los estudios tipo ensayo clínico. El estudio actual utiliza los datos de 3 grandes registros:

- 1- Registro prospectivo de ERAS del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) (3003 casos)
- 2- Registro de miopatías inflamatorias de la Comunidad de Madrid (REMICAM) (479 casos)
- 3- Registro nacional de LES de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) (3656 casos).

## **6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

## 6. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis

- Las asociaciones clínicas de los AAC anti-Ro/La son independientes del diagnóstico de ERAS
- Los AAC anti-Ro 60 kDa y anti-Ro 52 kDa tienen asociaciones clínicas significativamente diferentes

### Objetivos

#### **6.1. Objetivo principal**

- Determinar si existen patrones clínicos relacionados con la detección de AAC anti-Ro 60 kDa, anti-Ro 52 kDa y anti-La en pacientes con ERAS, independientemente del diagnóstico

#### **6.2. Objetivos secundarios**

- Describir las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes con AAC anti-Ro/La en ERAS utilizando 3 registros de pacientes diferentes.

- Cohorte 1: Registro ERAS (HGUGM)
  - Comparar el perfil clínico y analítico de los pacientes anti-Ro y/o anti-La positivos vs anti-Ro y/o anti-La negativos en ERAS no seleccionadas.
  - Describir el perfil clínico y analítico de los pacientes anti-Ro positivo vs anti-Ro y anti-La positivos en ERAS no seleccionadas.
  - Determinar el perfil clínico y analítico de los pacientes anti-Ro 60/52 kDa doble positivos vs anti-Ro 60 kDa en ERAS no seleccionadas.
  - Comparar el perfil clínico y analítico de los pacientes triple positivos (anti-Ro/SS-A 60 kDa + anti-Ro 52 kDa + anti-La positivos) vs triple negativos (anti-Ro/SS-A 60 kDa + anti-Ro 52 kDa + La negativos) en ERAS no seleccionadas.
  
- Cohorte 2: Registro REMICAM
  - Comparar el perfil clínico y analítico de los pacientes con PDM anti-Ro y/o anti-La positivos vs anti-Ro y anti-La negativos.

- Cohorte 3: Registro RELESSER-TRANS
  - Comparar el perfil clínico y analítico de los pacientes con LES anti-Ro y/o anti-La positivos vs anti-Ro y anti-La negativos.
  - Comparar el perfil clínico y analítico de los pacientes con LES anti-Ro positivos vs anti-Ro y anti-La positivos.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

---

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

Los pacientes incluidos en el estudio procedían de 3 registros diferentes. Los 3 registros cumplen con los principios de la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo. Se ha respetado la confidencialidad de acuerdo con el RD 1720/2007 y la Ley 15/1999 de Protección de Datos.

### **Diseño:**

Estudio observacional prospectivo en un solo centro (registro longitudinal ERAS-HGUGM) de pacientes con ERAS no seleccionados por diagnóstico y estudios observacionales retrospectivos multicéntricos (registros transversales REMICAM y RELESSER) de pacientes con PDM y LES, respectivamente.

Los registros utilizados tienen características únicas y diferenciables que no permiten el análisis combinado por lo que se presentan sus métodos y técnicas específicas por separado. La metodología de los registros ERAS-HGUGM, REMICAM y RELESSER ha sido publicada recientemente (92, 132, 133).

### **7.1. Metodología del registro ERAS-HGUGM**

El registro ERAS-HGUGM es un estudio observacional prospectivo, en un solo centro, de pacientes con ERAS no seleccionados por diagnóstico. El registro contaba con la aprobación del comité de ética e investigación clínica (CEIC) del

HGUGM. Todos los investigadores implicados habían firmado el correspondiente documento de compromiso del investigador.

**Pacientes:**

El registro ERAS-HGUGM incluye pacientes desde 1986 hasta la actualidad, y se desarrolló con los siguientes objetivos:

- Estudiar la frecuencia y las características clínicas asociadas con los anticuerpos relacionados con las diferentes ERAS.
- Comparar las tasas de mortalidad y las causas de muerte de las ERAS.
- Estudiar la evolución clínica de los pacientes con ERAS clasificados según las manifestaciones iniciales de su enfermedad.
- Estudiar la comorbilidad asociada en los pacientes con ERAS, con especial atención a los factores de riesgo cardiovascular, las infecciones graves y las neoplasias malignas (92, 134, 135).

Los pacientes fueron incluidos en el registro cuando cumplían uno de estos dos criterios de selección:

- 1- Presentar al menos una manifestación clínica característica de ERAS sin otra causa que lo justifique y uno de los AAC relacionados con ERAS (136-144).
- 2- Cumplir los criterios de clasificación de una o más ERAS (73, 136-157).

El registro ERAS-HGUGM incluía pacientes diagnosticados de AR (145), LES (146), ESC (147), PDM (148-150), EMTC (151, 152), SS primario (73), SAF (153, 154), síndrome de solapamiento (cuando el paciente cumple criterios de clasificación de AR, LES, ESC y/o PDM de forma simultánea o secuencial) (so-ERAS), vasculitis sistémicas (155), enfermedad de Behcet (156) y enfermedad de Still del adulto (157). Se incluyeron también pacientes con uno o más autoanticuerpos relacionados con ERAS y al menos uno de los hallazgos clínicos utilizados como criterio de clasificación de ERAS, sin cumplir criterios de ninguna de las ERAS antes mencionadas. Estos pacientes fueron diagnosticados de ERAS incompletas o indefinidas (ERAS-i).

En este estudio se incluyeron todos los pacientes con ERAS definidas y ERASi desde enero de 1986 a diciembre de 2014 que se sometieron a protocolos de tratamiento comunes en un único hospital universitario con un mismo investigador principal (Dr Francisco Javier López Longo). Se utilizaron siempre formularios estandarizados. En la primera visita o visita de entrada se recogieron los datos demográficos, las primeras manifestaciones clínicas relacionadas con la ERAS y las manifestaciones clínicas acumuladas entre el inicio de la enfermedad y la primera visita, según un protocolo estándar especialmente diseñado. Además, se obtuvieron muestras de suero que se almacenaron a  $-40^{\circ}\text{C}$  para poder detectar anticuerpos correspondientes a la primera visita, incluso aquellos anticuerpos aún desconocidos al inicio del estudio. El protocolo clínico siguió siendo el mismo durante todo el período de observación. Todos los pacientes se sometieron a una

evaluación clínica cada 4-12 meses como pacientes internados o ambulatorios. Cada paciente fue revisado al menos una vez cada 2 años por el mismo investigador y los datos fueron introducidos en la base de datos diseñada para el registro (FJ López Longo).

## **Variables**

Se recogieron las siguientes variables clínicas:

- Características al inicio de la enfermedad: primera manifestación clínica o hallazgo de laboratorio relacionados con las ERAS.
- Historia familiar: enfermedad autoinmune en parientes de primer y/o segundo grado.
- Características durante la evolución de la enfermedad: datos clínicos y de laboratorio acumulados a lo largo de su evolución.
  - Síntomas constitucionales: malestar general o adenopatías (nódulos  $\geq 0.5$  cm en región cervical, axila o ingle, en ausencia de infección o malignidad).
  - Fiebre: temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en ausencia de infección.
  - Manifestaciones renales: proteinuria persistente de rango nefrótico o no nefrótico, cilindros celulares de cualquier tipo, hematuria  $>6$  eritrocitos por campo (en ausencia de sangrado menstrual), elevación de la creatinina en sangre  $>0.98$  mg/dL, o histología compatible.
  - Manifestaciones cutáneas: erupción malar en “alas de mariposa”, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, alopecia, vasculitis cutánea,

edema de manos, microstomía, esclerodermia, esclerodactilia, telangiectasias, calcinosis, úlceras digitales, pápulas de Gottron, heliotropo, mano de mecánico.

- Manifestaciones pulmonares: pleuritis con o sin derrame pleural, hemorragia pleural o pulmonar, EPI, hipertensión pulmonar.
- Manifestaciones cardiovasculares: miocarditis, pericarditis, arritmias, valvulopatía, enfermedad coronaria con infarto de miocardio o eventos trombóticos.
- Fenómeno de Raynaud.
- Hipertensión: presión sistólica >140 mm Hg o diastólica >90 mm Hg.
- Manifestaciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia (<4,000/mm<sup>3</sup>), linfopenia (<1,300/mm<sup>3</sup>) y trombocitopenia (<100,000/mm<sup>3</sup>), en ausencia de medicaciones que puedan justificarlas.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas: convulsiones, psicosis, síndrome orgánico cerebral, neuropatía craneal o periférica, ictus, mielitis trasversa, cefalea asociada al lupus o corea.
- Manifestaciones musculoesqueléticas: poliartralgias, debilidad o dolor muscular, elevación de enzimas musculares, electromiografía compatible o hallazgos en biopsia típicos de miositis, o artritis (sensibilidad, edema o derrame no traumáticos, en al menos 2 articulaciones).

- Manifestaciones gastrointestinales: hipomotilidad esofágica, alteraciones intestinales.
- Serositis: pleuritis (historia de dolor tipo pleurítico, frote pleural objetivado por un médico o evidencia de derrame pleural) y pericarditis (objetivada por electrocardiografía, frote pericárdico o evidencia de derrame pericárdico).
- Comorbilidades: factores de riesgo cardiovascular, infecciones, neoplasias malignas
- Muerte: mortalidad por cualquier causa, incluida la relacionada a ERAS, sus complicaciones y sus tratamientos.

En todos los pacientes se realizaron de rutina, en la primera visita y después al menos 1 vez al año, los siguientes estudios: velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva, hemograma completo, glucemia, ácido úrico, bioquímica hepática y renal, colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos, creatinfosfoquinasa, aldolasa, proteínas totales y espectro electroforético, fracciones C3 y C4 del sistema de complemento e inmunoglobulinas (sangre); y estudio elemental y sedimento (orina). El resto de los estudios de laboratorio se realizaron solo en caso de existir indicación clínica. Los anticuerpos se detectaron de forma rutinaria en la Sección de Autoinmunidad del Servicio de Inmunología en la primera visita, en una segunda determinación pasadas al menos 12 semanas para confirmar el resultado positivo o negativo y, posteriormente, en caso de producirse algún cambio clínico que justifique una nueva petición. Los

anticuerpos incorporados a la rutina después de iniciado el registro se estudiaron en la muestra almacenada en la primera visita.

Los anticuerpos no órgano-específicos se analizaron por IFI sobre cortes tisulares congelados de rata (riñón, hígado y estómago) y cultivos de células epiteliales HEp-2 (Mardx Diagnostics, Carlsbad, California, USA), utilizando un conjugado con fluoresceína (DAKO, Copenhage, Dinamarca). El factor reumatoide se midió mediante nefelometría (Beckman, Fullerton, California, USA). Los anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-ADN) se midieron por radioinmunoanálisis (Anti-DNA kit IM77, Kodak Clinical Diagnostics Ltd, Amesham, UK) o ELISA (Rheuma ELISA TM System, Whittaker Bioproducts, Walkersville Maryland, USA).

Los anticuerpos anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro (60/52 kDa) y anti-La, se detectaron mediante inmunoensayo en línea INNO-LIA® (ANA K1090, Innogenetics NV, Zwijnaarde, Bélgica) y/o mediante ELISA. Las técnicas de ELISA utilizadas podían detectar en suero IgG, IgM e IgA de manera simultánea (Rheuma ELISA TM System, Whittaker Bioproducts, Walkersville Maryland, USA) o IgG de manera aislada (EIA gen Combi 4 kit, IFCI Clonesystems SpA, Casalecchio Di Reno, Bologna, Italia). Los sueros fueron diluidos a 1:100. Los valores de densidad óptica (DO) fueron las medias de 450 nm de DO obtenidos para cada muestra realizada por duplicado. El punto de corte se definió como la media de 90

controles  $\pm 3$  DS. La variabilidad inter-test determinada entre los laboratorios locales durante el período de estudio fue  $< 5\%$ .

## **7.2. Metodología del registro REMICAM**

REMICAM es un registro multicéntrico retrospectivo de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) procedentes de unidades o servicios de reumatología de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), a partir de un registro transversal, de base hospitalaria, con recogida de la información acerca de datos clínicos, mortalidad y causas de muerte de forma retrospectiva. Su metodología detallada y los resultados iniciales del registro han sido ya publicados (132) (**Anexo 1**). El registro contaba con la aprobación de los CEIC locales de cada centro participante. Todos los investigadores implicados habían firmado el correspondiente documento de compromiso del investigador.

Los objetivos principales del REMICAM fueron describir y caracterizar a los pacientes con MII controlados habitualmente en los servicios de Reumatología de la CAM, con el fin de:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas.
- Estudiar la frecuencia puntual y acumulada de comorbilidad, y las posibles diferencias entre distintos tipos de miopatías.

- Calcular la frecuencia de mortalidad en la serie general y por subgrupos clínicos

Como objetivos secundarios el registro se plantea como un estudio colaborativo multicéntrico para el estudio posterior de aspectos específicos de las MII.

### **Pacientes**

A través de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM) se remitió una invitación para participar en el estudio a los servicios o unidades de Reumatología hospitalarios de la CAM. Se incluyeron pacientes consecutivos no seleccionados con diagnóstico de MII (dermatomiositis, polimiositis, miopatía por cuerpos de inclusión, miopatía necrosante inmunomediada), en seguimiento por reumatólogos en algún momento en el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2014, sin tener en cuenta la edad de inicio del proceso. Los pacientes seleccionados cumplían criterios de Bohan y Peter(149, 150) y/o criterios de Tanimoto (148), y se excluyeron las miopatías de causa tóxica o infecciosa o secundaria a enfermedad neuromuscular. Los pacientes se clasificaron en 7 subgrupos: polimiositis idiopática (PM), dermatomiositis idiopática (DM), miopatías juveniles (MI-J), MII asociada a otra ERAS (so-ERAS), MII asociada a neoplasia maligna (MI-Neo), miositis por cuerpos de inclusión y miopatías necrosantes inmunomediadas. Los pacientes con so-ERAS debían cumplir

criterios de MII y criterios de AR, ESC, LES, EMTC o SS primario. Definimos la Mi-neo como aquellos casos en los que el diagnóstico del cáncer se hizo en los 3 años previos o posteriores de la aparición de la miopatía, similar a estudios previos. Para el estudio comparativo entre los diferentes subgrupos solo se tuvieron en cuenta los 5 primeros subgrupos, dada la baja prevalencia de las miopatías por cuerpos de inclusión y de las miopatías necrosantes inmunomediadas.

### **Variables**

Se incluyeron 313 variables por cada paciente, agrupadas en variables sociodemográficas, de clasificación, mortalidad, comorbilidad, manifestaciones clínicas y analíticas, y datos sobre tratamientos. Todos estos datos se extrajeron de forma retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes. Se realizó una exhaustiva monitorización de inconsistencias en los datos de las variables por parte de una empresa externa. En los datos sociodemográficos se incluyó información sobre sexo, raza, edad al diagnóstico, edad en la última visita (edad del paciente en la última visita disponible del paciente o edad en el momento del fallecimiento del paciente), y tiempo de evolución (tiempo entre fecha del diagnóstico y fecha de la última visita).

Los síntomas generales incluyeron pérdida ponderal >10% o fiebre no explicada por otras causas diferentes a la enfermedad reumatológica. Las

manifestaciones cutáneas incluyeron pápulas de Gottron, eritema en heliotropo, signo de Gottron, vasculitis cutánea (definida por biopsia compatible), fotosensibilidad, manos de mecánico, prurito inespecífico, úlcera cutánea, úlcera isquémica en pulpejos de los dedos, eritema periungueal y/o dilatación macroscópica de capilares periungueales, edema en manos y esclerodactilia. Entre las manifestaciones hematológicas comprendieron pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia atribuidas a la enfermedad, tras exclusión de causas farmacológicas, infecciosas y otras causas. Se tuvieron en cuenta las siguientes manifestaciones digestivas: disfagia, reflujo gastroesofágico (definido como clínica sugestiva y endoscopia digestiva alta y/o pH-metría y/o manometría esofágica demostrando evidencia de dismotilidad del tracto gastrointestinal, tras exclusión de otras causas), hemorragia digestiva alta/baja atribuidas a la enfermedad (definida por hematemesis, melenas o rectorragia, tras exclusión de otras causas) y diarrea o estreñimiento atribuidos a la enfermedad (definidos por clínica compatible, tras exclusión de otras causas). En la enfermedad cardiovascular se incluyeron: enfermedad arterial o tromboembólica venosa o pulmonar, cardiopatía isquémica, arritmias, accidente cerebrovascular o hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar se definió por ecocardiograma (PSAP estimada  $\geq 40$  mmHg) y/o cateterismo cardíaco (PSAP medida  $\geq 25$  mmHg). La enfermedad pulmonar intersticial se diagnosticó por clínica compatible (disnea de esfuerzo de reciente aparición y/o tos seca y/o fiebre sin otra causa) e imágenes diagnósticas en radiografía de tórax, tomografía axial

computarizada pulmonar de alta resolución y/o biopsia pulmonar compatibles, y/o pruebas de función respiratoria compatibles, una vez excluyendo otras causas. La enfermedad pulmonar intersticial se clasificó, cuando fue posible, en función del resultado de la biopsia pulmonar y/o la imagen radiológica, y en caso de discordancia, se llegó a un consenso entre el radiólogo y el anatomopatólogo, en los siguientes subtipos: neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, daño alveolar difuso y neumonía criptogénica. Se consideró una infección como grave si precisó hospitalización o si produjo la muerte.

La causa de muerte de los pacientes en seguimiento habitual en su hospital de referencia se tomó según datos de la historia clínica o del certificado de defunción. En caso de pérdida en el seguimiento del paciente, se intentó contactar telefónicamente para conocer el estado del paciente, así como la causa y la fecha de fallecimiento. Las causas de fallecimiento se agruparon en 5 subgrupos en función de la causa subyacente de la muerte: infecciones, evento cardiovascular (arritmia, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular agudo de origen isquémico hemorrágico, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo pulmonar), cáncer, EPI, y miscelánea.

### **7.3. Metodología del registro RELESSER-TRANS**

RELESSER-TRANS es un registro multicéntrico retrospectivo, de base hospitalaria, de pacientes adultos con LES, con recogida electrónica de datos procedentes de revisión de historias clínicas, auspiciado por la SER. Su metodología detallada y los resultados iniciales del registro han sido publicados (133) (**anexo 2**). El proyecto contaba con la autorización de las gerencias de los centros participantes y la aprobación por un CEIC de referencia, así como la del CEIC de cada centro, en caso de ser requerido.

Los principales objetivos de RELESSER en su fase transversal fueron:

- Describir las características sociodemográficas y clínico-analíticas de los pacientes con LES y LES incompleto (LESi) (<4 criterios ACR) asistidos en los servicios de reumatología de nuestro país, en especial aquellas manifestaciones clínicas poco frecuentes (<1%), así como el estatus de la enfermedad, gravedad, tratamientos, complicaciones y comorbilidad.
- Establecer un registro amplio y homogéneo de pacientes bien caracterizados, a partir del cual se puedan seleccionar subgrupos sobre los que desarrollar estudios longitudinales que nos permitan responder a diferentes preguntas de investigación, constituyendo RELESSER en su fase prospectiva. Como objetivos secundarios, el registro se propuso mejorar el nivel de instrucción sobre la valoración sistemática y

estandarizada de la enfermedad, a su implantación en la clínica diaria y a impulsar la investigación clínica cooperativa multicéntrica sobre el LES entre reumatólogos españoles.

### **Pacientes**

Los criterios de inclusión fueron la edad  $\geq 16$  años, el diagnóstico de LES independientemente de su estatus vital y según los criterios revisados (1997) del ACR, considerados como «LES definidos», o pacientes con solo 3 criterios, pero diagnosticados de LES según el juicio clínico de un reumatólogo experto, denominados LESi en este registro. Todos los pacientes procedían de los servicios de reumatología de hospitales de la red sanitaria pública (salvo un centro privado concertado) con miembros activos de EAS-SER. Se planificó incluir al menos al 80% de pacientes en seguimiento (con más de una visita en el servicio de reumatología) en algún momento en cada centro. Se excluyeron aquellos pacientes de los que no se disponía de al menos el 50% de los datos que han sido definidos como «datos mínimos esenciales» (comprendiendo un total de 151 variables) (tabla 3). El período de reclutamiento se fijó en 10 meses. Con el propósito de minimizar el número de datos ausentes («missing values») y optimizar la representatividad, se estableció un plazo previo de 3 meses antes del inicio de período de inclusión, que permitiese completar los censos de pacientes en cada hospital, rescatando posibles pacientes con LES no identificados como tales y completando, en las bases de datos locales, los valores ausentes recuperables.

La recopilación de datos se realizó en cada centro por reumatólogos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LES. Para garantizar la homogeneidad en la recogida, se creó un manual de operaciones para la fase transversal del registro (procedimientos, instrucciones para el uso adecuado de los índices, glosarios con definiciones precisas de cada variable, manual de instrucciones de la base de datos, comentarios explicativos en la base electrónica, etc.) y se realizó un ejercicio previo, específicamente diseñado para el registro, vía Internet, en el que se evaluó la concordancia en el uso de los índices de valoración de enfermedad entre los diferentes investigadores y el patrón oro, usando casos clínicos tipo.

El patrón oro de respuestas correctas fue establecido por los dos investigadores principales (IP) (Iñigo Rúa-Figueroa y José María Pego-Reigosa), ambos certificados en el empleo de estos índices por la *Lupus Foundation of America*, tras una revisión de las mismas por el comité científico del registro. Las discrepancias no solucionadas usando las definiciones establecidas se resolvieron mediante consenso entre los IP y el investigador colaborador. Se estableció un foro vía Internet para la interlocución directa con los IP. El documento fuente fue la historia clínica de los pacientes.

**Tabla 3.** Variables recogidas en el RELESSER

<i>Datos demográficos</i>	Sexo, edad, raza
<i>Datos cronológicos</i>	Fechas de inicio y diagnóstico del LES y de sus principales eventos
<i>Antecedentes</i>	Antecedentes personales y familiares de enfermedad autoinmune
<i>Estatus vital</i>	Exitus, causa de muerte
<i>Criterios de LES</i>	Criterios de clasificación del ACR 1997
<i>Manifestaciones acumuladas</i>	Según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES, del SLEDAI, del BILAG y del SLICC/ACR DI
<i>Manifestaciones infrecuentes</i>	Manifestaciones con prevalencia <1%
<i>Situación de enfermedad</i>	Índice de actividad SELENA-SLEDAI (actual y acumulado), daño (SLICC/ACR DI) y gravedad (Katz)
<i>Comorbilidad</i>	Diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, enfermedad tiroidea, neoplasias, osteoporosis (criterios de la OMS), depresión, fibromialgia (criterios ACR), infecciones graves e índice de Charlson
<i>Laboratorio</i>	Pruebas de laboratorio incluyendo inmunológicas
<i>Tratamientos</i>	Tratamientos farmacológicos y procedimientos terapéuticos actuales y acumulados
<i>Patologías autoinmunes asociadas</i>	Síndrome antifosfolípídico, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo

**ACR:** American College of Rheumatology; **BILAG:** British Isles Lupus Assessment Group; **IGK:** índice de gravedad de Katz; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **SELENA-SLEDAI:** Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; **SLICC/ACR DI:** Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

Se creó una aplicación electrónica en internet, específica para el registro, sin cuaderno de recogida de datos en papel, con el fin de minimizar errores de transcripción y acelerar el proceso de análisis. Se evitaban en lo posible respuestas de texto libre y puntuaciones compuestas, siendo estas últimas directamente realizadas por la aplicación. La aplicación contiene filtros, rangos no sobrepasables, menús y diálogos de ayuda para maximizar la fiabilidad de los datos. Previamente al inicio de la recogida de datos y bajo la supervisión de la Unidad de Investigación de la SER, se realizó un estudio piloto en el que participaron 5 centros ajenos a los de los IP, revisándose 4 pacientes por centro, con el propósito de evaluar la plataforma e identificar los posibles errores e

inconsistencias o aclarar incertidumbres que pudieran surgir durante su utilización.

El primer paciente se incluyó el 27-10-2011 y el último el 13-08-2012, con un período real de inclusión de 10 meses. Una vez introducidos, revisados y editados los datos, se procedió a bloquear los cuadernos de recogida de datos electrónicos para impedir su ulterior edición. Los datos se monitorizaron vía Internet, por profesionales acreditados y con experiencia en el área de Reumatología. Para ello y mediante el programa estadístico Stata®, se monitorizaron las inconsistencias, descritas como valores perdidos (p. ej., edad, sexo), lógicas (p. ej., estado en seguimiento activo, pero con causa de exitus), revisión entre distintos módulos del cuaderno electrónico, criterios de inclusión (p. ej. <16 años) y cumplimiento estricto de los criterios de LES, índices de daño, de actividad, de gravedad y demás definiciones recogidas en el protocolo. Todo fue revisado por los IP y consensuado con el monitor tras varias revisiones del panel de detección de inconsistencias. Las inconsistencias de todos los centros se han enviado como discrepancias a los investigadores respectivos y se ha llevado a cabo un seguimiento hasta su total resolución.

### **Variables**

Se estudiaron 359 variables por paciente, agrupadas en:

- 1) datos demográficos;
- 2) datos cronológicos;

- 3) datos clínicos generales, incluyendo estatus vital;
- 4) manifestaciones acumuladas del LES, definidas según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES, y de los índices de actividad *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) y *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) y del índice de daño *Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index* (SLICC/ACR DI);
- 5) situación del LES con el índice de actividad *Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)-SLEDAI, daño (SLICC/ACR DI) y gravedad (índice de Katz);
- 6) manifestaciones infrecuentes (<1%);
- 7) comorbilidad incluyendo infecciones que precisan hospitalización o causan la muerte (agente causal, localización y tratamiento en el momento de la infección) así como el índice de comorbilidad de Charlson, versión modificada por Deyo;
- 8) pruebas de laboratorio;
- 9) estudios de imagen o pruebas histológicas cuando fueron necesarias;
- 10) tratamientos, con causa de suspensión del tratamiento en su caso (problema clínico resuelto, ineficacia, reacción adversa u otra) (tabla 3).

Se definió el SAF según los criterios de Sidney; EMTC según criterios de Alarcón-Segovia y SS en presencia de síndrome sicca y prueba de Schirmer

positiva, gammagrafía salival o biopsia glandular compatibles. Se consideró que el paciente presentaba un LES refractario si cumplía uno o más de los siguientes criterios: ineficacia de la ciclofosfamida, ineficacia de al menos 2 de los siguientes tratamientos inmunosupresores: metotrexato, leflunomida, azatioprina o micofenolato, administración de rituximab o esplenectomía, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y sea cual sea la manifestación que motivó su uso. Se registraron manifestaciones inhabituales (prevalencia <1% en la literatura), no incluidas en las definiciones previamente mencionadas, mediante lista de variables por aparato más un apartado de texto libre.

La información se recogió como presente si había aparecido en cualquier momento de la evolución (incidencia acumulada). En el caso de los tratamientos, se recogió también si estaban presentes en la última evaluación disponible. Se se recogió la presencia de las variables que constituyen el índice de actividad SELENA-SLEDAI en cualquier momento del curso de la enfermedad y también en los 10 días previos a la última evaluación del paciente. Se creó un libro de códigos, con definiciones operacionales claras e inequívocas, como guía del proceso de codificación y para facilitar la localización de las variables e interpretación de los datos durante el análisis.

#### 7.4. Análisis estadístico

Cada registro fue analizado individualmente, no se realizaron análisis comunes sumando los pacientes de los 3 registros. Los pacientes fueron divididos para su análisis en base a la expresión de los AAC anti-Ro y La. Se utilizó la prueba  $\chi^2$  para estudiar la relación entre la presencia de estos AAC y las variables categóricas del estudio, se aplicó la corrección de Yates cuando fue necesario. También se hizo una aproximación del riesgo mediante el cálculo del Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Por otro lado, se aplicó la prueba t de Student de muestras independientes para estudiar la relación entre la expresión de los AAC anti-Ro y La con las variables cuantitativas y cuando la población no seguía una distribución normal se aplicaron pruebas no paramétricas como el test de Mann-Whitney. Debido al elevado número de variables analizadas, se corrigió la tasa de error para múltiples mediciones mediante el método de Bonferroni cuando fue necesario.

Para determinar si una variable resulta relacionada significativamente con la expresión de los AAC anti-Ro/La se ha establecido un punto de corte de  $<0.05$  para el valor p. También se aplican los intervalos de confianza para los valores del OR; cuando el IC es superior  $>1$  se interpreta como una asociación positiva (mayor probabilidad) entre la variable en cuestión y la expresión de AAC anti-Ro/La, por otro lado, cuando el IC es  $<1$  se interpreta como una asociación negativa (menor probabilidad) entre la variable estudiada y la expresión de AAC anti-Ro/La, y en

el caso de que el IC incluya la unidad se interpreta que la asociación observada carece de significancia estadística.

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 23 (Chicago, IL, EE.UU.).

## **8. RESULTADOS**

---

## 8. RESULTADOS

### 8.1. Registro ERAS-HGUGM

En diciembre de 2014, el registro ERAS-HGUGM incluía 3003 pacientes. La tabla 4 y la figura 3 muestran los datos demográficos y los diagnósticos.

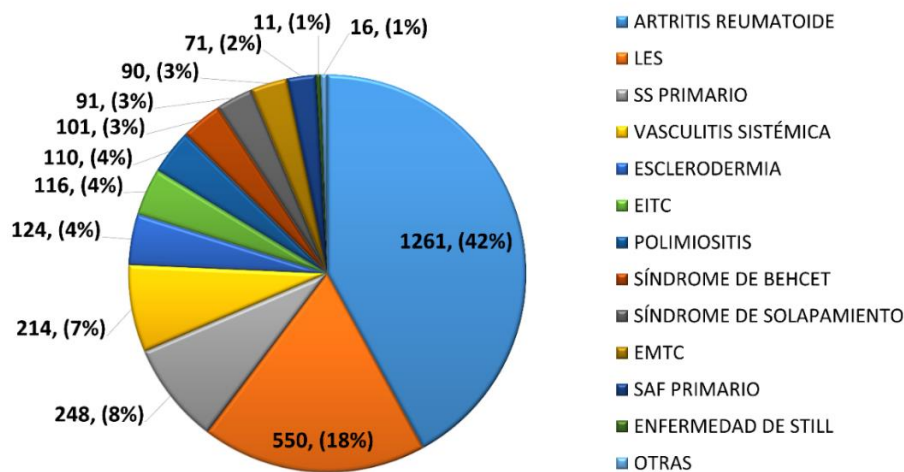
**Tabla 4.** Descripción general de los casos en el registro ERAS

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N = 3003</b>	<b>%</b>
Sexo femenino	2374	79.1
Edad de inicio ( $X \pm DE$ )	45.7 $\pm$ 18.1	NA
Edad última valoración ( $X \pm DE$ )	60.1 $\pm$ 17.2	NA
Tiempo de evolución ( $X \pm DE$ )	14.4 $\pm$ 9.9	NA
Mortalidad	591	19.7

**ERAS:** Enfermedad Reumática Autoinmune Sistémica. **X:** Media. **DE:** Desviación estándar.

EL 89.94% (2701/3003) de los pacientes procedía de la CAM y el 95.70% (2855/3003) eran caucásicos. En 108 de los 3003 pacientes (3,6%) no había determinaciones de AAC anti-Ro y anti-La, por lo que solo 2895 pacientes entraron en el estudio. La tabla 5 muestra los AAC anti-Ro y anti-La detectados en estos pacientes.

**Figura 3.** Frecuencias y proporciones según enfermedad primaria



**LES:** Lupus Eritematoso Sistémico. **SS:** Síndrome de Sjögren. **EITC:** Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo. **EMTC:** Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. **SAF:** Síndrome Antifosfolípido.

**Tabla 5.** Descripción general de los casos analizados según estatus Anti-Ro y Anti-La por orden de frecuencia

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>N = 2895</b>	<b>%</b>
Anti-Ro y/o anti-La negativos	2189	75,6
Anti-Ro-60 y 52 kDa y anti-La estudiados <sup>¥</sup>	1798	62,1
Anti-Ro-60 y/o 52 kDa y/o La positivos	706	24,4
Anti-Ro positivo	674	23,3
60-kDa	614	21,2
52-kDa <sup>¥</sup>	292	16,2
Anti-Ro-60 kDa o Ro-52 kDa positivos y anti-La negativo	403	13,9
Anti-La positivo	303	10,4
Anti-Ro-60 kDa o Ro-52 kDa y anti-La positivos	271	9,4
Anti-Ro-60 <sup>¥</sup> kDa mono específico positivo	138	7,7
Anti-Ro-60 kDa, anti-Ro-52 <sup>¥</sup> kDa y anti-La positivos	130	7,2
Anti-Ro-52 <sup>¥</sup> kDa mono específico positivo	53	2,9
Anti-La <sup>¥</sup> mono específico positivo	28	1,5

**Mono específico:** cuando el anticuerpo aparece aislado en ausencia de las otras especificidades. <sup>¥</sup>Un total de 1798 casos fueron evaluados en busca de la presencia de las 3 especificidades, por lo que la proporción se calcula en base a una N menor.

### 8.1.1. Comparación de pacientes anti-Ro y/o La positivos vs anti-Ro y La negativos

En el registro ERAS-HGUGM, los AAC anti-Ro y/o anti-La se asociaban con un inicio más temprano de la enfermedad y eran significativamente más frecuentes en mujeres y en pacientes con LES y SS primario, pero también en EMTC y so-ERAS. En cambio, la frecuencia de AR y SAP era mayor en los pacientes sin dichos AAC (tabla 6a). No hubo diferencias en la mortalidad.

**Tabla 6a.** AAC anti-Ro y/o La positivos vs anti Ro y La negativos: datos generales y diagnósticos de 2895 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

	<b>Anti-Ro y/o La positivos N=706 (%)</b>	<b>Anti-Ro y La negativos N=2189 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	636 (90.1)	1657 (75.7)	2.90 (2.20-3.80)	<0.001
<i>Edad de inicio (X ± DE)</i>	42.2 ± 17.5	46.3 ± 18.1	NA	<0.001
<i>Edad inicio pediátricos (X ± DE)</i>	13.4 ± 4.2	12.6 ± 4.3	NA	0.32
<i>Edad última valoración (X ± DE)</i>	58.5 ± 17.3	60.5 ± 17.2	NA	0.01
<i>Tiempo de evolución (X ± DE)</i>	16.3 ± 10.0	14.1 ± 9.8	NA	<0.001
<i>Mortalidad</i>	128 (18.1)	454 (20.7)	0.84 (0.68-1.05)	0.13
<i>Artritis Reumatoide</i>	132 (18.7)	1034 (47.2)	0.25 (0.21-0.32)	<0.001
<i>Lupus Eritematoso Sistémico</i>	224 (31.7)	325 (14.8)	2.67 (2.19-3.25)	<0.001
<i>Esclerodermia</i>	27 (3.8)	96 (4.4)	0.87 (0.56-1.34)	0.52
<i>Polimiositis</i>	23 (3.3)	87 (4.0)	0.81 (0.51-1.30)	0.39
<i>Síndrome de Solapamiento</i>	40 (5.7)	51 (2.3)	2.52 (1.65-3.84)	<0.001
<i>Enfermedad Mixta</i>	38 (5.4)	52 (2.4)	2.34 (1.52-3.58)	<0.001
<i>Síndrome de Sjögren 1<sup>ro</sup></i>	166 (23.5)	82 (3.7)	7.90 (5.96-10.46)	<0.001
<i>Síndrome Antifosfolípido 1<sup>ro</sup></i>	5 (0.7)	65 (3.0)	0.23 (0.09-0.58)	0.001
<i>Enfermedad Indiferenciada</i>	51 (7.2)	65 (3.0)	2.54 (1.74-3.71)	<0.001

**X:** Media. **DE:** Desviación Estándar. **ERAS:** enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

En los 706 pacientes con AAC anti-Ro y/o anti-La predominaban las manifestaciones clínicas características de SS primario (tumefacción parotídea, xerostomía y xeroftalmia), LES (LECS, lesiones cutáneas fotosensibles, alopecia, úlceras orales, glomerulonefritis de clase III, adenopatías), fenómeno de Raynaud, EPI y aumento de enzimas musculares. Estos AAC se asociaban negativamente con el desarrollo de artropatía crónica (tabla 6b).

**Tabla 6b.** AAC anti-Ro y/o La positivos vs anti Ro y La negativos: características clínicas de 2895 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Anti-Ro y/o La positivos N=706 (%)</b>	<b>Anti-Ro y La negativos N=2189 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Xeroftalmia</i>	370 (62.4)	453 (20.7)	4.22 (3.52-5.05)	<0.001
<i>Xerostomía</i>	382 (54.1)	470 (21.5)	4.3 (3.60-5.16)	<0.001
<i>Tumefacción parotídea</i>	58 (8.2)	29 (1.3)	6.67 (4.23-10.50)	<0.001
<i>Adenopatías</i>	119 (16.9)	169 (7.7)	2.42 (1.88-3.12)	<0.001
<i>Artritis crónica</i>	394 (55.8)	1561 (71.3)	0.51 (0.43-0.61)	<0.001
<i>Lupus cutáneo subagudo</i>	66 (9.3)	17 (0.8)	13.18 (7.6-22.62)	<0.001
<i>Lesiones fotosensibles</i>	208 (29.5)	232 (10.6)	3.52 (2.85-4.35)	<0.001
<i>Alopecia</i>	147 (20.8)	209 (9.5)	2.49 (1.98-3.14)	<0.001
<i>Úlceras orales</i>	168 (23.8)	277 (12.7)	2.15 (1.74-2.67)	<0.001
<i>Raynaud</i>	168 (23.8)	377 (17.2)	1.50 (1.22-1.84)	<0.001
<i>Fibrosis pulmonar</i>	75 (10.7)	150 (6.9)	1.62 (1.21-2.17)	0.001
<i>EPI</i>	109 (54.2)	204 (41.5)	1.67 (1.20-2.32)	0.002
<i>Glomerulonefritis clase III</i>	14 (27.5)	8 (7.3)	4.77 (1.85-12.31)	0.001

**EPI:** Enfermedad pulmonar intersticial.

Los AAC anti-Ro y/o anti-La se asociaban con una mayor frecuencia de AAC anti-Jo1 y alteraciones de laboratorio propias de SS (hipergammaglobulinemia y factor reumatoide) y LES (leucopenia y trombopenia, hipocomplementemia y AAC anti-DNA, anti-RNP y anti-Sm) (tabla 6c). Los AAC anti-péptido citrulinado cíclico (APCA) eran más frecuentes en los pacientes sin estos AAC.

**Tabla 6c.** AAC anti-Ro y/o La positivos vs anti Ro y La negativos: características analíticas de 2895 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Anti-Ro y/o La positivos N=706 (%)</b>	<b>Anti-Ro y La negativos N=2189 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Aumento enzimas musculares	101 (14.3)	235 (10.7)	1.39 (1.08-1.78)	0.01
Leucopenia	255 (36.1)	305 (13.9)	3.49 (2.87-4.25)	<0.001
Trombopenia	108 (15.3)	142 (6.5)	2.6 (2.00-3.40)	<0.001
Hipergammaglobulinemia	368 (52.1)	538 (24.6)	3.34 (2.80-3.99)	<0.001
Hipocomplementemia	411 (60.2)	740 (36.6)	2.6 (2.20-3.13)	<0.001
Factor reumatoide	421 (59.7)	1085 (49.7)	1.50 (1.26-1.78)	<0.001
Anti-ADN	231 (35.4)	334 (20)	2.19 (1.79-2.68)	<0.001
Anti-Jo1	20 (19.6)	14 (5.4)	4.27 (2.06-8.83)	<0.001
Anti-RNP	96 (14.6)	139 (7.8)	2.02 (1.53-2.66)	<0.001
Anti-Sm	58 (8.8)	69 (3.9)	2.4 (1.67-3.44)	<0.001
ACPA*	138 (29.1)	807 (51.1)	0.39 (0.31-0.49)	<0.001

\*ACPA: AAC anti-péptido citrulinado cíclico

### 8.1.2. Comparación de pacientes anti-Ro positivos vs pacientes anti-Ro y anti-La positivos

Una vez excluidos los pacientes con SS secundario, los 403 pacientes con anti-Ro 60 kDa y/o anti-Ro 52 kDa positivo y anti-La negativo presentaban un aumento significativo de diagnósticos de AR, ESC, PDM y ERAS-i comparados con los 271 pacientes con anti-Ro 60 kDa y/o anti-Ro 52 kDa y anti-La positivo. La asociación de AAC anti-Ro y anti-La era más frecuente en pacientes con SS primario o LES y vasculitis sin SS secundario. No había diferencias en las características generales ni en la mortalidad (tabla 7a).

**Tabla 7a.** AAC anti-Ro positivos vs anti Ro y La positivos: datos generales y diagnósticos de 674 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

CARACTERÍSTICAS	Anti-Ro positivo n=403 (%)	Anti-Ro y La positivo n=271 (%)	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	363 (90.1)	246 (90.8)	0.92 (0.54-1.56)	0.76
Edad de inicio (X ± DE)	42.5 ± 17.7	41 ± 16.7	NA	0.28
Edad última valoración (X ± DE)	58.3 ± 17.2	58.2 ± 17.4	NA	0.93
Tiempo de evolución (X ± DE)	16.32 ± 10.2	17.7 ± 9.2	NA	0.08
Artritis Reumatoide	92 (22.8)	30 (11.1)	2.37 (1.52-3.71)	<0.0001
Lupus Eritematoso Sistémico	113 (28.0)	103 (38.0)	0.64 (0.46-0.88)	0.007
Enfermedad Indiferenciada	35 (8.7)	12 (4.4)	2.05 (1.05-4.03)	0.03
Vasculitis sistémicas	15 (3.7)	23 (8.5)	0.42 (0.21-0.81)	0.009
Síndrome de Sjögren	70 (17.4)	92 (33.9)	0.41 (0.28-0.59)	<0.0001

*X: Media. DE: Desviación Estándar \*Poder estadístico del  $\chi^2$  insuficiente (<0.8) debido a la baja frecuencia.*

Los pacientes con AAC anti-Ro sin anti-La presentaban una mayor frecuencia de artritis crónica y manifestaciones de ESC o EMTC (fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, EPI) que los pacientes con AAC anti-Ro y anti-La. Estos presentan más manifestaciones de SS (xeroftalmía, xerostomía, tumefacción parotídea) y LES (úlceras orales, glomerulonefritis de clase III). En ausencia de AAC anti-La hay más ACPA y cuando se asocian anti-Ro y anti-

La hay mayor frecuencia de leucopenia, hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia y factor reumatoide positivo (tablas 7b y 7c).

**Tabla 7b.** AAC anti-Ro positivos vs anti-Ro y anti-La positivos: características clínicas de 674 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

CARACTERÍSTICAS	Anti-Ro positivo n=403 (%)	Anti-Ro y La positivo n=271 (%)	OR (IC 95%)	p
<i>Xeroftalmia</i>	168 (41.7)	194 (71.6)	0.28 (0.20-0.39)	<0.0001
<i>Xerostomía</i>	177 (43.9)	193 (71.2)	0.32 (0.23-0.44)	<0.0001
<i>Tumefacción parotídea</i>	17 (4.2)	40 (14.8)	0.25 (0.14-0.46)	<0.0001
<i>Artritis crónica</i>	237 (58.8)	136 (50.2)	1.42 (1.04-1.93)	0.03
<i>Úlceras orales</i>	77 (19.1)	88 (32.5)	0.49 (0.34-0.70)	<0.0001
<i>Raynaud</i>	108 (26.8)	51 (18.8)	1.58 (1.08-2.30)	<0.0001
<i>EPI</i>	71 (62.3)	30 (40.0)	2.48 (1.36-4.50)	0.003
<i>Úlceras digitales</i>	39 (9.7)	9 (3.3)	3.12 (1.48-6.55)	0.002
<i>Glomerulonefritis clase III</i>	5 (16.7)	8 (42.1)	0.27 (0.07-1.03)	0.04

**EPI:** Enfermedad pulmonar intersticial.

**Tabla 7c** AAC anti-Ro positivos vs anti-Ro y anti-La positivos: características analíticas de 674 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

CARACTERÍSTICAS	Anti-Ro positivo n=403 (%)	Anti-Ro y La positivo n=271 (%)	OR (IC 95%)	p
Leucopenia	124 (30.8)	123 (45.4)	0.54 (0.39-0.74)	<0.001
Hipergammaglobulinemia	179 (44.4)	183 (67.5)	0.38 (0.28-0.53)	<0.001
Hipocomplementemia	221 (57.1)	175 (66.0)	0.68 (0.50-0.95)	0.02
Factor Reumatoide	204 (50.7)	204 (75.3)	0.34 (0.24-0.48)	<0.001
ACPA*	90 (33.3)	38 (20.9)	1.90 (1.22-2.94)	0.004

\*ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico

### 8.1.3. Comparación de pacientes anti-Ro 60/52 kDa positivos vs anti-Ro 60 kDa positivos

No se encontraron diferencias en las características generales ni en la mortalidad. Los pacientes con AAC anti-Ro 60 y 52 kDa presentaban más SS y menos AR (tabla 8a) que los pacientes con anti-Ro 60 kDa.

**Tabla 8a.** AAC anti-Ro 60/52 kDa positivos vs anti-Ro60 kDa positivos: datos generales y diagnósticos de 466 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

CARACTERÍSTICAS	Anti-Ro 60 y 52 positivos n=292 (%)	Anti-Ro 60 positivo n=174 (%)	OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	267 (91.4)	149 (85.6)	1.79 (0.99-2.23)	0.05
Edad de inicio (X ± DE)	41.9 ± 17.3	42.0 ± 16.9	NA	0.98
Edad última valoración (X ± DE)	59.5 ± 16.9	59.9 ± 16.8	NA	0.82
Tiempo de evolución (X ± DE)	17.9 ± 10.5	18.5 ± 10.2	NA	0.61
Artritis Reumatoide	48 (16.4)	59 (33.7)	0.38 (0.24-0.60)	<0.0001
Síndrome de Sjögren primario	63 (21.6)	23 (13.2)	1.81 (1.07-3.04)	0.02

Además, los pacientes con AAC anti-Ro 60 y 52 kDa presentaron más úlceras orales, manifestaciones de SS (xeroftalmía, xerostomía, tumefacción parotídea) y manifestaciones de ESC y EMTC (fenómeno de Raynaud, úlceras digitales), pero menos artritis crónica que los pacientes con AAC anti-Ro exclusivamente dirigidos contra el péptido de 60 kDa. En cuanto a las alteraciones de laboratorio, los anti-Ro 60/52 kDa positivos presentaban con mayor frecuencia aumento de enzimas musculares, complemento bajo y factor reumatoide, con menor frecuencia de ACPA (tabla 8b).

**Tabla 8b.** AAC anti-Ro 60/52 kDa positivos vs anti-Ro 60 kDa positivos sin anti-Ro 52 kDa: características clínicas y analíticas de 466 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

CARACTERÍSTICAS	Anti-Ro 60 y 52 positivos n=292 (%)	Anti-Ro 60 positivo n=174 (%)	OR (IC 95%)	p
Xeroftalmia	168 (57.7)	74 (42.5)	1.83 (1.25-2.67)	0.002
Xerostomía	174 (59.6)	76 (43.7)	1.90 (1.30-2.78)	0.001
Tumefacción parotídea	29 (9.9)	6 (3.4)	3.09 (1.25-7.59)	0.01
Artritis crónica	165 (56.6)	121 (69.5)	0.57 (0.38-0.85)	0.005
Úlceras orales	85 (29.1)	28 (16.1)	2.14 (1.33-3.45)	0.002
Raynaud	88 (30.1)	34 (19.5)	1.78 (1.13-2.79)	0.01
Úlceras digitales	36 (12.3)	9 (5.2)	2.58 (1.21-5.49)	0.01
Elevación de CPK/Aldolasa	68 (23.3)	20 (11.5)	2.34 (1.36-4.01)	0.002
Hipocomplementemia	185 (65.6)	85 (51.5)	1.79 (1.21-2.66)	0.003
Factor Reumatoide	191 (65.4)	5 (54.9)	1.55 (1.06-2.28)	0.02
ACPA*	48 (22.3)	54 (40.0)	0.43 (0.27-0.69)	<0.0001

\* ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico

### 8.1.4. Comparación de pacientes anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos vs triple negativos

La coincidencia de AAC anti-Ro60/52 kDa y anti-La en el mismo suero se asociaba con menor edad de inicio de la enfermedad, mayor tiempo de evolución y menor mortalidad. En este grupo había más mujeres y mayor frecuencia de LES y SS primario, pero menos AR (tabla 9a).

**Tabla 9a.** AAC anti-Ro 60/52 kDa y anti-La vs triples negativos (Ro60/Ro52/La): datos generales y diagnósticos de 1434 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Triple (+) n=130 (%)</b>	<b>Triple (-) n=1304 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	120 (92.3)	1009 (77.4)	3.5 (1.82-6.78)	<0.0001
<i>Edad de inicio (X ± DE)</i>	38 ± 15.1	46.6 ± 16.8	NA	<0.0001
<i>Edad última valoración (X ± DE)</i>	56.8 ± 16.7	61.4 ± 16.1	NA	0.002
<i>Tiempo de evolución (X ± DE)</i>	19.3 ± 9.3	15.2 ± 10.4	NA	<0.0001
<i>Mortalidad</i>	18 (13.8)	304 (23.3)	0.53 (0.32-0.88)	0.01
<i>Artritis Reumatoide</i>	9 (6.9)	761 (58.4)	0.05 (0.03-0.11)	<0.0001
<i>Lupus Eritematoso Sistémico</i>	52 (40)	190 (14.6)	3.91 (2.66-5.73)	<0.0001
<i>Síndrome de Sjögren 1<sup>ro</sup></i>	39 (30.0)	42 (3.2)	12.88 (7.93-20.92)	<0.0001

**X:** Media. **DE:** Desviación Estándar.

Además, los pacientes anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos tenían más manifestaciones de SS primario (xeroftalmía, xerostomía, tumefacción parotídea, adenopatías) y LES (alopecia, úlceras orales, LECS y fotosensibilidad) y menor frecuencia de artritis crónica que los pacientes sin ninguno de los 3 AAC (tabla 9b).

**Tabla 9b.** AAC anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos vs triple negativos (Ro60/Ro52/La): características clínicas de 1434 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Triple (+) n=130 (%)</b>	<b>Triple (-) n=1304 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Xeroftalmia</i>	94 (72.3)	319 (24.5)	8.06 (5.38-12.08)	<0.0001
<i>Xerostomía</i>	97 (74.6)	339 (26)	8.37 (5.53-12.66)	<0.0001
<i>Tumefacción parotídea</i>	21 (16.2)	21 (1.6)	11.77 (6.23-22.23)	<0.0001
<i>Adenopatías</i>	24 (18.5)	121 (9.3)	2.21 (1.37-3.58)	0.001
<i>Artritis crónica</i>	64 (49.2)	1045 (80.1)	0.24 (0.17-0.35)	<0.0001
<i>Lupus cutáneo subagudo</i>	18 (13.8)	13 (1.0)	15.96 (7.62-33.42)	<0.0001
<i>Lesiones fotosensibles</i>	59 (45.4)	150 (11.5)	6.39 (4.35-9.39)	<0.0001
<i>Alopecia</i>	39 (30)	156 (12)	3.15 (2.09-4.76)	<0.0001
<i>Úlceras orales</i>	52 (40)	172 (13.2)	4.39 (2.98-6.45)	<0.0001

Finalmente, los triples positivos presentaban más leucopenia, trombopenia, hipergammaglobulinemia, factor reumatoide, AAC anti-ADN y anti-Jo 1. En el grupo triple negativo aparecían ACPA con mayor frecuencia que en los triple positivos (tabla 9c).

**Tabla 9c.** AAC anti-Ro 60/52 kDa y anti-La positivos vs triple negativos (Ro60/Ro52/La): alteraciones analíticas de 1434 pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Triple (+) n=130 (%)</b>	<b>Triple (-) n=1304 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Leucopenia</i>	66 (50.8)	204 (15.6)	5.56 (3.82-8.09)	<0.0001
<i>Trombopenia</i>	19 (14.6)	85 (6.5)	2.46 (1.44-4.19)	0.001
<i>Hipergammaglobulinemia</i>	95 (73.1)	397 (30.4)	6.20 (4.14-9.30)	<0.0001
<i>Hipocomplementemia</i>	92 (72.4)	415 (36)	4.68 (3.12-7.04)	<0.0001
<i>Factor reumatoide</i>	107 (82.3)	741 (57)	3.50 (2.20-5.57)	<0.0001
<i>Anti-DNA</i>	47 (37.3)	211 (20.4)	2.32 (1.57-3.43)	<0.0001
<i>Anti-Jo1</i>	5 (22.7)	10 (4.2)	6.65 (2.04-21.66)	<0.0001
<i>Anti-PCC</i>	16 (15.7)	588 (52.8)	0.17 (0.96-0.29)	<0.0001

\* ACPA: anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico

## 8.2. Registro REMICAM

Se incluyeron 479 pacientes (tabla 10 y figura 4). Todos procedían de la CAM y el 93.3% (447/479) eran caucásicos.

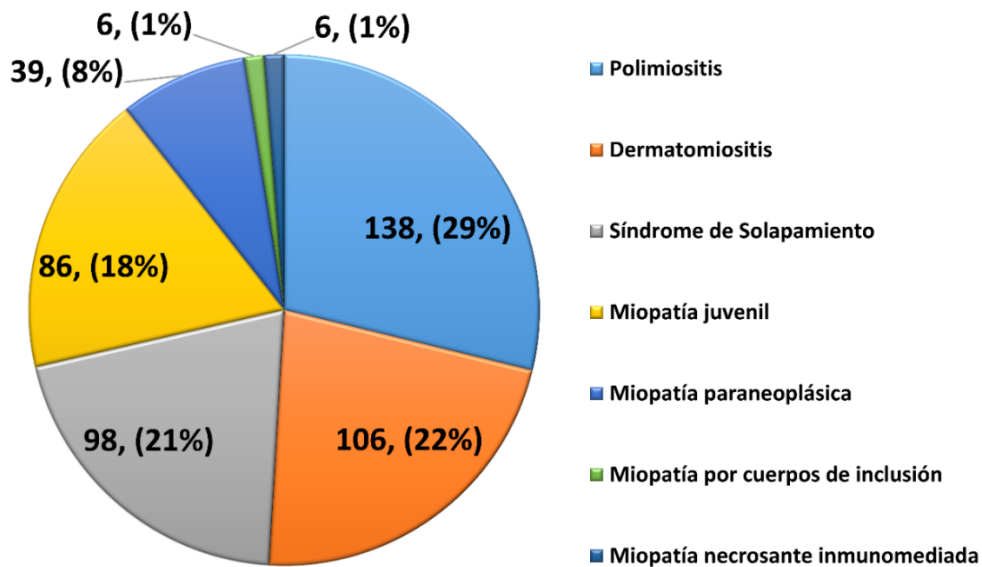
**Tabla 10.** Descripción general de los casos en el REMICAM

CARACTERÍSTICAS	N = 479	%
Sexo femenino	355	74.1
Edad de inicio (x ± DE)	43.3 ± 22.8	NA
Edad final (x ± DE)	51.7 ± 23.9	NA
Tiempo de evolución (x ± DE)	8.4 ± 10.5	NA
Mortalidad	114	23.8
Analizados para anti-Ro/La	189	39.5
Anti-Ro y/o anti-La negativos	117/189	61.9
Anti-Ro y/o anti-La positivos	72/189	38.1
No estudiado	290	60.5

**REMICAM:** Registro de Miopatías inflamatorias en la Comunidad Autónoma de Madrid. **X:** Media. **DE:** Desviación Estándar.

No se analizaron los AAC anti-Ro 52 kDa ni anti-La por no disponer de un número suficiente de estudios.

**Figura 4.** Frecuencias y proporciones según miopatía



Al comparar los 72 pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa con los 117 pacientes sin dichos AAC no se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad de inicio o tiempo de evolución. Los pacientes con PDM y AAC anti-Ro 60 kDa presentaron un aumento significativo de fotosensibilidad, EPI y AAC anti-Jo 1 (tabla 11).

**Tabla 11.** AAC anti-Ro 60 kDa positivos vs anti-Ro 60 kDa negativos en 189 pacientes con polimiositis-dermatomiositis

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Anti-Ro (+) n=72 (%)</b>	<b>Anti-Ro (-) n=117 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	60 (83.3)	90 (76.9)	1.50 (0.71-3.19)	0.29
<i>Edad de inicio (X ± DE)</i>	48.2 ± 19.8	44.1 ± 20.6	NA	0.18
<i>Edad última valoración (X ± DE)</i>	57.6 ± 19.1	53.1 ± 23.1	NA	0.16
<i>Tiempo de evolución (X ± DE)</i>	9.4 ± 7.7	8.9 ± 13.7	NA	0.81
<i>Fotosensibilidad</i>	15 (21.1)	12 (10.3)	2.32 (1.02-5.30)	0.04
<i>EPI</i>	36 (50.0)	38 (32.5)	2.08 (1.14-3.80)	0.02
<i>Anti-Jo1</i>	30 (42.3)	14 (12.3)	5.23 (2.52-10.86)	<0.0001

**X:** Media. **DE:** Desviación Estándar. **EPI:** Enfermedad pulmonar intersticial.

### **8.3. Registro RELESSER-TRANS**

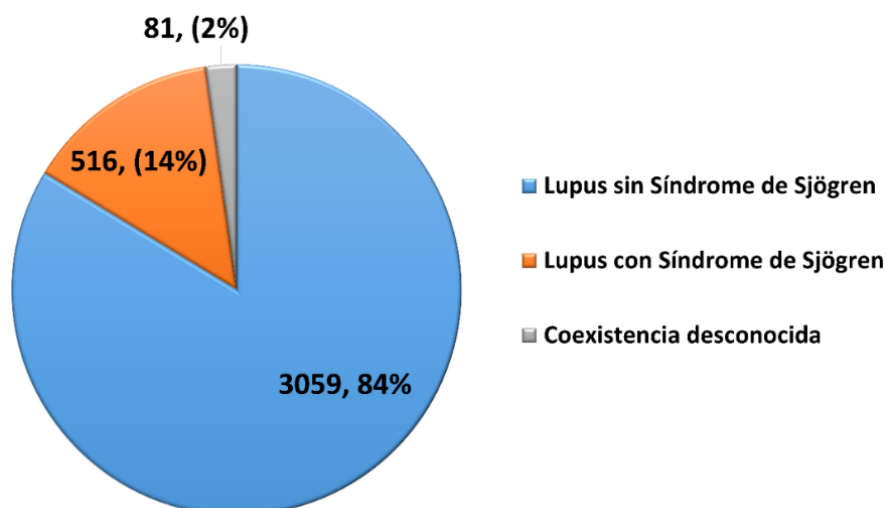
Se incluyeron 4.024 pacientes, de los cuales 368 fueron excluidos del análisis por presentar un LES incompleto. Las características generales de los 3656 pacientes se resumen en la tabla 12. En el registro no se incluyeron determinaciones de AAC anti-Ro 52 kDa. En 119 pacientes (3,2%) no se registró el estudio de AAC anti-Ro 60 kDa o anti-La. Finalmente, entraron en el estudio 3537 pacientes, todos ellos diagnosticados de LES y 516 con SS secundario (tabla 12 y figura 5). Todos vivían en España y el 93.1% (3295/3537) eran caucásicos.

**Tabla 12.** Descripción general de los 3656 pacientes del registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología

CARACTERÍSTICAS	N = 3656	%
Sexo femenino	3296	92.2
Edad de inicio en años (x ± DE)	33.1 ± 14.5	NA
Edad final en años (x ± DE)	46.8 ± 14.8	NA
Tiempo de evolución en años (x ± DE)	11.9 ± 8.4	NA
Mortalidad	207	5.7
Analizados para anti-Ro/La	3537	96.7
Anti-Ro y anti-La negativos	2144	58.6
Anti-Ro y anti-La positivos	1393	38.1
No determinado	119	3.2

X: Media. DE: Desviación Estándar

**Figura 5.** Frecuencias y proporciones según coexistencia de Lupus y Síndrome de Sjögren



### 8.3.1. Comparación de los pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa y/o anti-La positivos vs pacientes con AAC anti-Ro y La negativos

No se encontraron diferencias en cuanto a edad de inicio, edad final y tiempo de evolución. Los AAC anti-Ro 60 kDa y/o anti-La se asociaban con el sexo femenino, el desarrollo de lesiones cutáneas fotosensibles, vasculitis, leucopenia, linfopenia y AAC anti-Sm. Estos pacientes tienen menos AAC anti-ADN y menor mortalidad (tabla 13).

**Tabla 13.** AAC anti-Ro 60 kDa o anti-La positivos vs anti-Ro 60 kDa y anti-La negativos: datos generales y manifestaciones clásicas de 3537 pacientes con lupus eritematoso sistémico

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Anti-Ro y/o La positivos n=1393 (%)</b>	<b>Anti-Ro y La negativos n=2144 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Sexo femenino	1298 (93.2)	1890 (88.4)	1.81 (1.41-2.32)	<0.0001
Edad de inicio (X ± DE)	33.4 ± 13.6	32.9 ± 15.1	NA	0.51
Edad última valoración (X ± DE)	47.1 ± 14.5	46.6 ± 15.1	NA	0.33
Tiempo de evolución (X ± DE)	11.7 ± 7.9	11.9 ± 8.6	NA	0.53
Mortalidad	63 (4.9)	138 (7.0)	0.68 (0.51-0.93)	0.02
<b>MANIFESTACIONES CLÁSICAS</b>				
Lesiones fotosensibles	807 (63.9)	1091 (54.9)	1.45 (1.26-1.68)	<0.0001
Vasculitis	135 (10.0)	153 (7.3)	1.41 (1.11-1.80)	0.005
Leucopenia	653 (59.1)	925 (50.2)	1.43 (1.23-1.67)	<0.0001
Linfopenia	796 (58.6)	1055 (50.6)	1.38 (1.21-1.59)	<0.0001
Anti-ADN	603 (60.8)	1024 (65.9)	0.81 (0.68-0.95)	0.01
Anti-Sm	355 (26.6)	355 (17.3)	1.73 (1.46-2.05)	<0.0001

X: Media. DE: Desviación Estándar

### **8.3.2. Comparación de los pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa y anti-La positivos vs pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa positivos**

No se encontraron diferencias de edad o sexo entre dichos grupos. Los pacientes con AAC anti-Ro 60 kDa y anti-La presentaron más lesiones cutáneas fotosensibles y leucopenia, pero menos nefritis y AAC anti-ADN, así como menor mortalidad que los pacientes con AAC exclusivamente anti-Ro 60 kDa (tabla 14).

**Tabla 14.** AAC anti-Ro 60 kDa y anti-La positivos vs anti-Ro 60 kDa positivos: datos generales y manifestaciones clásicas en 1376 pacientes con lupus eritematoso sistémico

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Anti-Ro y La positivos n=635 (%)</b>	<b>Anti-Ro positivos n=741 (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	587 (92.4)	696 (93.9)	1.26 (0.83-1.93)	0.27
<i>Edad de inicio (X ± DE)</i>	33.4 ± 13.6	33.3 ± 13.4	NA	0.97
<i>Edad última valoración (X ± DE)</i>	46.4 ± 14.3	47.7 ± 14.5	NA	0.11
<i>Tiempo de evolución (X ± DE)</i>	11.2 ± 7.5	12.2 ± 8.3	NA	0.02
<i>Mortalidad</i>	19 (3.3)	44 (6.4)	2.04 (1.18-3.54)	0.009
<b>MANIFESTACIONES CLÁSICAS</b>				
<i>Lesiones fotosensibles</i>	384 (67.4)	414 (61.1)	0.76 (0.60-0.96)	0.02
<i>Nefritis</i>	151 (24.5)	232 (31.7)	1.43 (1.12-1.82)	0.003
<i>Vasculitis</i>	78 (12.9)	56 (7.7)	0.57 (0.39-0.82)	0.002
<i>Leucopenia</i>	317 (62.9)	326 (55.7)	0.74 (0.58-0.95)	0.02
<i>Anti-DNA</i>	259 (56.7)	335 (64.1)	1.36 (1.05-1.76)	0.02
<i>SLICC última visita (X ± DE)</i>	0.84 ± 1.50	1.06 ± 1.83	NA	0.02

**X:** Media. **DE:** Desviación Estándar.

## **9. DISCUSIÓN**

---

## 9. DISCUSIÓN

El sistema de AAC anti-Ro y anti-La es uno de los más útiles en la práctica clínica diaria y también de los más ampliamente estudiados debido a su alta prevalencia en la población de pacientes con ERAS. A lo largo de los años se ha descrito una gran variedad de asociaciones clínicas, no siempre coincidentes. Las causas de esta variabilidad son múltiples y afectan a los pacientes o al propio diseño del estudio observacional. Con frecuencia, son factores de confusión difíciles de evitar durante el diseño de los estudios clínicos. Las principales causas de esta variabilidad y de las discrepancias observadas en los estudios de AAC se resumen en la tabla 15.

**Tabla 15.** Causas de discrepancias en el estudio de las asociaciones clínicas de los autoanticuerpos

<b>Factores de confusión</b>	<b>Diferencias entre las poblaciones estudiadas</b>
Factores étnicos	Genéticas
Factores geográficos	Ambientales
	Epigenéticas
Factores metodológicos	Selección de los pacientes
	- Criterios de inclusión
	- Criterios de clasificación
	Tamaño de la muestra
	Elección y definición de las variables
	Técnicas de detección de los autoanticuerpos

Las diferencias étnicas y geográficas pueden reducirse al mínimo en el proceso de selección de los pacientes, preseleccionando las etnias o las áreas geográficas objeto del estudio o ajustando los resultados a las etnias o procedencias de los pacientes seleccionados. Los tres registros incluidos en este estudio son muy homogéneos en este sentido. Casi el 90% de los pacientes del registro ERAS-HGUGM

y todos los de REMICAM proceden de la CAM. Todos los pacientes de RELESSER-TRANS procedían de España. Los porcentajes de pacientes caucásicos en los registros ERAS-HGUGM, REMICAM y RELESSER-TRANS eran similares (95%, 93,3% y 93,1%, respectivamente).

Los sesgos de selección pueden evitarse utilizando los criterios de clasificación de ERAS recomendados por las autoridades sanitarias, las sociedades científicas o los grupos de expertos. Cuando no existen criterios aprobados, debe recurrirse a los criterios de clasificación utilizados en la mayoría de los estudios publicados. Los criterios de clasificación de cada ERA definida, ERAS-i y so-ERAS son similares en los tres registros. Además, es indispensable ajustar los resultados al sexo, edad de inicio de la enfermedad, edad al final del estudio y tiempo de evolución de los pacientes. Este último aspecto no se valora en este estudio porque el objetivo es definir los patrones clínicos asociados a los AAC anti-Ro y anti-La en cada registro y ver las diferencias entre los registros que no pueden compararse directamente.

El tamaño de la muestra es esencial para la interpretación correcta de las asociaciones clínicas de los AAC. El tamaño de la muestra es pequeño en la mayoría de los estudios publicados. A mayor tamaño de la muestra, mejor definición de las asociaciones, aunque las asociaciones más potentes o robustas puedan ser significativas con tamaños de muestra pequeños. La solución es estudiar una muestra de tamaño suficiente para definir las asociaciones, pero la prevalencia de las diferentes ERAS es baja. En España, las ERAS más frecuentes son la AR y el LES, con

prevalencias que oscilan entre 50 y 100/10000 habitantes y 9/10000 habitantes, respectivamente (158-160). Hay pocos datos del resto de las ERAS, pero son mucho menos frecuentes como puede verse en la distribución de diagnósticos del registro ERAS-HGUGM (figura 3). La mayoría tiene prevalencias inferiores a 5/10000 y se consideran “enfermedades raras”.

Las principales estrategias para obtener una muestra de tamaño adecuado en las enfermedades poco frecuentes o raras son los registros multicéntricos, prospectivos o transversales. Los estudios prospectivos son muy útiles para evaluar la eficacia y los efectos adversos de los fármacos (ensayos clínicos, estudios de seguridad) pero son muy caros y limitados en el tiempo (6 meses-2 años) por lo que no son los más adecuados para el estudio de las asociaciones de AAC. Los estudios transversales son caros y tienen que ajustar sus resultados a la raza o etnia de los pacientes estudiados y a su procedencia geográfica para evitar sesgos de selección, como se hace en REMICAM y RELESSER-TRANS. Estos factores de confusión no afectan al registro ERAS-HGUGM porque se ha desarrollado desde 1986 hasta la actualidad, en un mismo centro, sin financiación externa, por los mismos IP y con subinvestigadores formados de forma estandarizada a lo largo del tiempo.

Las definiciones de las variables principales y secundarias son similares en los tres registros, ya que utilizan las definiciones de los criterios de clasificación de las ERAS y de los criterios de actividad o de daño estructural. En los tres registros, las variables corresponden a la “vida real” en hospitales españoles, esto es, todas las

variables que requieren pruebas de laboratorio o técnicas de imagen no rutinarias, pruebas funcionales o biopsias, se realizan por estricta indicación clínica y no por protocolo. Solo RELESSER-TRANS incluye datos de actividad e índices de daño estructural.

En cuanto a las técnicas de detección no hay una homogeneización, pero, en el caso de los AAC anti-Ro-60 kDa y anti-La, los Servicios de Inmunología de los hospitales públicos y privados españoles utilizan sistemas automáticos de ELISA similares y periódicamente realizan controles de calidad. Los anticuerpos anti-Ro-52 kDa no fueron incluidos en REMICAM y RELESSER dado que no se realizan rutinariamente en la gran mayoría de los hospitales.

La principal diferencia entre los registros ERAS-HGUGM, REMICAM y RELESSER-TRANS es la enfermedad objeto del estudio, lo que impide la comparación directa entre las tres cohortes. En REMICAM solo entran pacientes con MII y en RELESSER pacientes con LES o LES-i, en el registro ERAS-HGUGM entran todas las ERAS. No hay prácticamente estudios que incluyan todo el espectro de las ERAS, incluyendo las variantes juveniles, y en una población homogénea étnica y geográficamente.

Las evidencias actuales indican que las proteínas Ro-60 kDa y Ro-52 kDa no son parte de un complejo macromolecular estable y se piensa que esto condiciona la

aparición de asociaciones clínicas diferentes, aunque todavía estas asociaciones no han sido claramente establecidas.

Este trabajo se enfocó en determinar las asociaciones clínicas y analíticas de estos AAC en pacientes con ERAS utilizando 3 registros clínicos diferentes que incluyen un número importante de pacientes estudiados homogéneamente.

En el registro ERAS-HGUGM se encuentra una prevalencia de positividad de AAC anti-Ro y La del 24.4% en conjunto para todas las ERAS. No se dispone de una cohorte similar publicada en la literatura que permita hacer comparaciones o interpretaciones directas. Esta frecuencia es inferior a las reportadas para enfermedades específicas como el LES y el SS en donde la prevalencia se encuentra consistentemente por encima del 50% (12). Del total de pacientes que resultaron positivos, el 91% tenían AAC dirigidos contra el polipéptido Ro-60 kDa lo que confirma las observaciones clásicas de que este es el principal determinante antigénico del sistema Ro/La en todas las ERAS estudiadas (12, 13, 42), aunque se ha sugerido que esto no es aplicable a las MII donde la mayor capacidad antigénica reside en el polipéptido Ro-52kDa (72, 108-110, 112, 113). Por otro lado, el 40.2% de los pacientes anti-Ro positivo, expresan doble positividad para Ro y La, lo que resulta superior al 27% reportado en la cohorte del Servicio de Reumatología del Hospital John Hopkins (102), estas diferencias pueden ser explicadas debido a la gran variedad de ERAS (13 enfermedades) en el ERAS-HGUGM en contraposición a las 4 entidades (LES, SS, AR y EITC) contempladas por estos investigadores americanos.

Cuando se comparan los 2895 pacientes en base a la positividad de los AAC anti-Ro/La se reproducen los hallazgos clásicos: predominio del sexo femenino, desarrollo de enfermedad a edad más temprana, asociación con el LES y SS acompañado de sus manifestaciones sistémicas, glandulares y extraglandulares (42, 45, 57, 79-81). Resulta de especial interés que en el ERAS-HGUGM no se encuentra una asociación con la ESC ni con las PDM, pero sí con la EMTC y los síndromes de solapamiento que típicamente incluyen manifestaciones esclerodermiformes y miopáticas, para estos hallazgos no se ha formulado una hipótesis plausible. En los estudios publicados se sostiene mayoritariamente que la presencia de AAC anti-Ro y anti-La en la ESC y PDM se debe a la existencia de un SS secundario (5, 6, 42) pero no se han descrito asociaciones de manifestaciones clínicas específicas determinadas por los AAC anti-Ro/La en estas enfermedades. Por otro lado, se evidencia una baja frecuencia de AR y de artritis crónica como manifestación aislada, junto a una menor prevalencia de autoanticuerpos ACPA, lo que sugiere que los AAC anti-Ro/La se asocian a manifestaciones articulares de baja intensidad o que pueden tener un papel protector para la artropatía crónica. Las evidencias publicadas son escasas y se limitan a las artralgias inflamatorias (102) y a una peor respuesta al tratamiento en la AR (123).

Otro hallazgo interesante es la asociación de los AAC anti-Ro con las manifestaciones típicas de ESC y PDM como son la EPI, el fenómeno de Raynaud, la elevación de enzimas musculares y la coexpresión con AAC anti-Jo1. Este perfil

coincide con las descripciones realizadas de forma independiente en cohortes de ESC (110, 116, 117), PDM (110, 111, 114) y EMTC (161).

Nuestros datos muestran como la EPI se asocia claramente a los AAC anti-Ro tanto en el registro ERAS-HGUGM como en el REMICAM, y en el RELESSER-TRANS se observa una tendencia con la fibrosis pulmonar ( $p=0.06$ ). Los datos también sugieren que cuando los AAC anti-Ro se acompañan de anti-La este perfil es menos evidente, con una menor frecuencia de EPI y Raynaud. Algo similar se ha observado en otros grupos como Malik et al (55) quienes reportan que otras manifestaciones orgánicas graves (renales y neurológicas) disminuyen en frecuencia cuando existen AAC anti-La.

Respecto a la coexpresión de AAC anti-Jo1 con AAC anti-Ro que se ha comunicado recientemente (108, 112, 113), nuestro trabajo aporta datos similares. Esta coexpresión se observa de manera significativa en el registro ERAS-HGUGM y se repite la asociación en el REMICAM, aunque no fue posible examinar esta relación en la población del RELESSER-TRANS. La naturaleza del presente estudio no nos permite plantear hipótesis que expliquen esta coexistencia.

Cuando se analizan los pacientes del ERAS-HGUGM en base a la expresión combinada de AAC anti-Ro 52 kDa y 60 kDa se observa como las manifestaciones del LES, SS, ESC y PDM (úlceras digitales, elevación de enzimas musculares, Raynaud) se hacen mas frecuentes, mientras que las artritis crónicas disminuyen. Este patrón deja

de observarse cuando se analiza la expresión conjunta de los anti Ro 60/52 kDa en compañía de anti-La. Con esta triple positividad también se observa una menor mortalidad, lo que vuelve a sugerir que la expresión de AAC anti-La impacta positivamente sobre la gravedad de la enfermedad.

Respecto a las manifestaciones clásicas, destacan los hallazgos de las lesiones fotosensibles. Estas se asocian a los AAC anti-Ro independientemente de la enfermedad de base, y se observa repetidamente en los 3 registros analizados. Lo que sugiere que este criterio de clasificación para el LES no es una manifestación propia de la enfermedad sino una expresión fenotípica de los AAC anti-Ro.

En el análisis del registro RELESSER-TRANS se observa una disminución de la mortalidad asociada a los AAC anti-Ro (con o sin anti-La). Congruente con esto también se evidencia un menor daño orgánico acumulado (*SLICC Damage Index*) y este se conoce como uno de los factores de riesgo independiente para la mortalidad en el LES (92). Este perfil benigno puede explicarse por el predominio de manifestaciones mucocutáneas en pacientes con AAC anti-Ro. Los pacientes con LES de predominio mucocutáneo tienen un pronóstico global mejor que otras formas de LES (92, 162, 163).

Entre las fortalezas del estudio podemos señalar el número de casos analizados. Su aspecto longitudinal a largo plazo con un subgrupo de pacientes étnica y geográficamente homogéneos. La principal limitación del estudio reside en su

diseño pues es inherente a los estudios observacionales una serie de sesgos, sobre todo de selección. También las características multicéntricas añaden variabilidad al momento de evaluar los casos por diferentes facultativos en diferentes zonas geográficas de España. En un intento por disminuir el impacto de esto, el proceso de recolección de datos se diseñó a priori y se estandarizó para todos los participantes.

## **10.CONCLUSIONES**

---

## 10. CONCLUSIONES

- A pesar de haberse desarrollado en un solo centro, el registro ERAS-HGUGM observacional prospectivo y prolongado en el tiempo define más asociaciones que los registros REMICAM y RELESSER observacionales, transversales, retrospectivos y multicéntricos.
- Los autoanticuerpos anti-Ro 60 kDa se asocian a la aparición de enfermedad pulmonar intersticial.
- Los autoanticuerpos anti-Ro 60 kDa se coexpresan frecuentemente con los autoanticuerpos anti-Jo1, y son los que mas frecuentemente se encuentran en las miopatías inflamatorias idiopáticas.
- El estudio de autoanticuerpos en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas no seleccionados por su diagnóstico permite identificar la expresión fenotípica del autoanticuerpo. Así, los autoanticuerpos anti-Ro 60 kDa, independientemente de la enfermedad de base, se asocian a lesiones fotosensibles lo que sugiere que este criterio de clasificación para el LES no es una manifestación propia de la enfermedad sino una expresión fenotípica de los autoanticuerpos anti-Ro.
- Los autoanticuerpos anti-Ro 60 kDa condicionan la aparición de un perfil clínico congruente con las manifestaciones clásicas del LES y el SS junto a un efecto protector para las artritis crónicas. Este perfil se pronuncia más cuando existe el autoanticuerpo anti-Ro 52 kDa acompañando al anti-Ro-60 kDa.

- Los autoanticuerpos anti-La se asocian a lupus eritematoso sistémico y al síndrome de Sjögren primario, parecen disminuir la frecuencia de manifestaciones graves como la EPI y se asocian a una menor mortalidad, menos artritis reumatoide y menos anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado.

## **11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lobo PI. Role of Natural Autoantibodies and Natural IgM Anti-Leucocyte Autoantibodies in Health and Disease. *Front Immunol.* 2016;7:198.
2. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(2):501-37.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
4. Sawalha AH, Harley JB. Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(5):534-40.
5. Hiepe F, Dorner T, Burmester G. Antinuclear antibody- and extractable nuclear antigen-related diseases. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(1):5-9.
6. von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24(5):323-58.
7. Wolin SL, Cedervall T. The La protein. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:375-403.
8. Ben-Chetrit E, Chan EK, Sullivan KF, Tan EM. A 52-kD protein is a novel component of the SS-A/Ro antigenic particle. *J Exp Med.* 1988;167(5):1560-71.
9. Slobbe RL, Pluk W, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Ro ribonucleoprotein assembly in vitro. Identification of RNA-protein and protein-protein interactions. *J Mol Biol.* 1992;227(2):361-6.

10. Cheng ST, Nguyen TQ, Yang YS, Capra JD, Sontheimer RD. Calreticulin binds hYRNA and the 52-kDa polypeptide component of the Ro/SS-A ribonucleoprotein autoantigen. *J Immunol.* 1996;156(11):4484-91.
11. Fouraux MA, Bouvet P, Verkaart S, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Nucleolin associates with a subset of the human Ro ribonucleoprotein complexes. *J Mol Biol.* 2002;320(3):475-88.
12. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):55-63.
13. Reichlin M. Autoantibodies to the RoRNP particles. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(1):7-9.
14. O'Brien CA, Harley JB. A subset of hY RNAs is associated with erythrocyte Ro ribonucleoproteins. *EMBO J.* 1990;9(11):3683-9.
15. Itoh Y, Reichlin M. Ro/SS-A antigen in human platelets. Different distributions of the isoforms of Ro/SS-A protein and the Ro/SS-A-binding RNA. *Arthritis Rheum.* 1991;34(7):888-93.
16. Boulanger C, Chabot B, Menard HA, Boire G. Autoantibodies in human anti-Ro sera specifically recognize deproteinized hY5 Ro RNA. *Clin Exp Immunol.* 1995;99(1):29-36.
17. Wolin SL, Reinisch KM. The Ro 60 kDa autoantigen comes into focus: interpreting epitope mapping experiments on the basis of structure. *Autoimmun Rev.* 2006;5(6):367-72.

18. Chen X, Quinn AM, Wolin SL. Ro ribonucleoproteins contribute to the resistance of *Deinococcus radiodurans* to ultraviolet irradiation. *Genes Dev.* 2000;14(7):777-82.
19. Xue D, Shi H, Smith JD, Chen X, Noe DA, Cedervall T, et al. A lupus-like syndrome develops in mice lacking the Ro 60-kDa protein, a major lupus autoantigen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(13):7503-8.
20. Ozato K, Shin DM, Chang TH, Morse HC, 3rd. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(11):849-60.
21. Oke V, Wahren-Herlenius M. The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):77-82.
22. Keeble AH, Khan Z, Forster A, James LC. TRIM21 is an IgG receptor that is structurally, thermodynamically, and kinetically conserved. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(16):6045-50.
23. Rhodes DA, Ihrke G, Reinicke AT, Malcherek G, Towey M, Isenberg DA, et al. The 52 000 MW Ro/SS-A autoantigen in Sjogren's syndrome/systemic lupus erythematosus (Ro52) is an interferon-gamma inducible tripartite motif protein associated with membrane proximal structures. *Immunology.* 2002;106(2):246-56.
24. Nisole S, Stoye JP, Saib A. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(10):799-808.
25. Higgs R, Lazzari E, Wynne C, Ni Gabhann J, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, et al. Self protection from anti-viral responses--Ro52 promotes degradation of the transcription factor IRF7 downstream of the viral Toll-Like receptors. *PLoS One.* 2010;5(7):e11776.

26. Kong HJ, Anderson DE, Lee CH, Jang MK, Tamura T, Tailor P, et al. Cutting edge: autoantigen Ro52 is an interferon inducible E3 ligase that ubiquitinates IRF-8 and enhances cytokine expression in macrophages. *J Immunol.* 2007;179(1):26-30.
27. Higgs R, Ni Gabhann J, Ben Larbi N, Breen EP, Fitzgerald KA, Jefferies CA. The E3 ubiquitin ligase Ro52 negatively regulates IFN-beta production post-pathogen recognition by polyubiquitin-mediated degradation of IRF3. *J Immunol.* 2008;181(3):1780-6.
28. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(12):716-30.
29. Luo S, Wang Y, Zhao M, Lu Q. The important roles of type I interferon and interferon-inducible genes in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2016;40:542-9.
30. Espinosa A, Hennig J, Ambrosi A, Anandapadmanaban M, Abenius MS, Sheng Y, et al. Anti-Ro52 autoantibodies from patients with Sjogren's syndrome inhibit the Ro52 E3 ligase activity by blocking the E3/E2 interface. *J Biol Chem.* 2011;286(42):36478-91.
31. Pannone BK, Xue D, Wolin SL. A role for the yeast La protein in U6 snRNP assembly: evidence that the La protein is a molecular chaperone for RNA polymerase III transcripts. *EMBO J.* 1998;17(24):7442-53.
32. Mathews MB, Francoeur AM. La antigen recognizes and binds to the 3'-oligouridylylate tail of a small RNA. *Mol Cell Biol.* 1984;4(6):1134-40.

33. Stefano JE. Purified lupus antigen La recognizes an oligouridylate stretch common to the 3' termini of RNA polymerase III transcripts. *Cell*. 1984;36(1):145-54.
34. Curry S, Conte MR. A terminal affair: 3'-end recognition by the human La protein. *Trends Biochem Sci*. 2006;31(6):303-5.
35. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-33.
36. Hu ZD, Deng AM. Autoantibodies in pre-clinical autoimmune disease. *Clin Chim Acta*. 2014;437:14-8.
37. Anderson JR, Gray K, Beck JS, Kinnear WF. Precipitating Autoantibodies In Sjogren's Disease. *The Lancet*. 1961;278(7200):456.
38. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB, Jr. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1969;102(1):117-22.
39. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjogren's syndrome. *J Clin Invest*. 1975;55(5):1067-73.
40. Lerner MR, Boyle JA, Hardin JA, Steitz JA. Two novel classes of small ribonucleoproteins detected by antibodies associated with lupus erythematosus. *Science*. 1981;211(4480):400-2.
41. Boire G, Lopez-Longo FJ, Lapointe S, Menard HA. Sera from patients with autoimmune disease recognize conformational determinants on the 60-kd Ro/SS-A protein. *Arthritis Rheum*. 1991;34(6):722-30.

42. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):632-7.
43. Itoh Y, Reichlin M. Autoantibodies to the Ro/SSA antigen are conformation dependent. I: Anti-60 kD antibodies are mainly directed to the native protein; anti-52 kD antibodies are mainly directed to the denatured protein. *Autoimmunity.* 1992;14(1):57-65.
44. Espinosa A, Dardalhon V, Brauner S, Ambrosi A, Higgs R, Quintana FJ, et al. Loss of the lupus autoantigen Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by disregulating the IL-23-Th17 pathway. *J Exp Med.* 2009;206(8):1661-71.
45. Oke V, Vassilaki I, Espinosa A, Strandberg L, Kuchroo VK, Nyberg F, et al. High Ro52 expression in spontaneous and UV-induced cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):2000-10.
46. Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Isotype switching and titer variation of anti-Ro/SSA antibodies over time in 100 patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(1):117-20.
47. Hayashi N, Koshiha M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol.* 2008;18(2):153-60.

48. Langguth DM, Morris S, Clifford L, Wilson RJ, Neil J, Hogan PG, et al. Specific testing for "isolated" anti-52 kDa SSA/Ro antibodies during standard anti-extractable nuclear antigen testing is of limited clinical value. *J Clin Pathol.* 2007;60(6):670-3.
49. Hervier B, Rimbart M, Colonna F, Hamidou MA, Audrain M. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):964-7.
50. Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T, Fujii H, Tsukatani Y, Kubo A, et al. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(1):1-9.
51. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjogren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol.* 1997;36(9):969-75.
52. Halse AK, Marthinussen MC, Wahren-Herlenius M, Jonsson R. Isotype distribution of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in plasma and saliva of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(1):13-9.
53. Ghillani P, Andre C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study. *Autoimmun Rev.* 2011;10(9):509-13.
54. Reichlin M. Antibodies to Ro and La. *Ann Med Interne (Paris).* 1998;149(1):34-41.

55. Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, Feo L, Scofield RH, Reichlin M, et al. Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus*. 2007;16(11):863-6.
56. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(2):101-8.
57. Bloch DB. The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen-antibody systems. In: Robert H Shmerling M, editor. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/the-anti-ro-ssa-and-anti-la-ssb-antigen-antibody-systems>: Wolters Kluwer; 2015.
58. Harley JB, Reichlin M, Arnett FC, Alexander EL, Bias WB, Provost TT. Gene interaction at HLA-DQ enhances autoantibody production in primary Sjogren's syndrome. *Science*. 1986;232(4754):1145-7.
59. Fujisaku A, Frank MB, Neas B, Reichlin M, Harley JB. HLA-DQ gene complementation and other histocompatibility relationships in man with the anti-Ro/SSA autoantibody response of systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1990;86(2):606-11.
60. Scofield RH, Frank MB, Neas BR, Horowitz RM, Hardgrave KL, Fujisaku A, et al. Cooperative association of T cell beta receptor and HLA-DQ alleles in the production of anti-Ro in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72(3):335-41.
61. Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Alexander EL, Edlow DW, Hochberg MC, et al. Sjogren's syndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serologic expression. *Arthritis Rheum*. 1984;27(11):1245-53.

62. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(3):245-53.
63. Manthorpe R, Teppo AM, Bendixen G, Wegelius O. Antibodies to SS-B in chronic inflammatory connective tissue diseases. Relationship with HLA-Dw2 and HLA-Dw3 antigens in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1982;25(6):662-7.
64. Rischmueller M, Lester S, Chen Z, Champion G, Van Den Berg R, Beer R, et al. HLA class II phenotype controls diversification of the autoantibody response in primary Sjogren's syndrome (pSS). *Clin Exp Immunol*. 1998;111(2):365-71.
65. Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D, et al. In primary Sjogren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2240-5.
66. Miyagawa S, Shinohara K, Nakajima M, Kidoguchi K, Fujita T, Fukumoto T, et al. Polymorphisms of HLA class II genes and autoimmune responses to Ro/SS-A-La/SS-B among Japanese subjects. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):927-34.
67. Guggenbuhl P, Jean S, Jego P, Grosbois B, Chales G, Semana G, et al. Primary Sjogren's syndrome: role of the HLA-DRB1\*0301-\*1501 heterozygotes. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(5):900-5.
68. Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, Guialis A, Haga HJ, Isenberg DA, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production

against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjogren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):398-404.

69. Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, Kaufman KM, et al. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):463-8.

70. Scofield RH, Harley JB. Autoantigenicity of Ro/SSA antigen is related to a nucleocapsid protein of vesicular stomatitis virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88(8):3343-7.

71. Huang SC, Pan Z, Kurien BT, James JA, Harley JB, Scofield RH. Immunization with vesicular stomatitis virus nucleocapsid protein induces autoantibodies to the 60 kD Ro ribonucleoprotein particle. *J Investig Med.* 1995;43(2):151-8.

72. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, Grosso S, Cereda A, Guercilena G, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2011;10(3):150-4.

73. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-8.

74. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven

methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16.

75. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjogren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev.* 2005;4(5):276-81.

76. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):351-7.

77. Manoussakis MN, Tzioufas AG, Pange PJ, Moutsopoulos HM. Serological profiles in subgroups of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:89-92.

78. Mavragani CP, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoantibodies to cellular antigens. Clinical and molecular aspects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;123(1):46-57.

79. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):210-9.

80. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjogren's Syndrome: a

retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40(6):547-51.

81. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365-81.

82. Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The coexistence of Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;48(2-3):301-15.

83. Oliveira HF, de Souza TR, Carvalho CN, Duarte A, Carvalho AT, Leao JC, et al. Serologic profile and clinical markers of Sjogren syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(6):628-35.

84. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):34-42.

85. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, Maldonado Cocco J. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(4):517-9.

86. Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(3):384-7.

87. Markusse HM, Veldhoven CH, Swaak AJ, Smeenk RT. The clinical significance of the detection of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B autoantibodies using purified recombinant proteins in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int.* 1993;13(4):147-50.

88. Tengner P, Halse AK, Haga HJ, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998;41(12):2238-48.
89. Wahren M, Skarstein K, Blange I, Pettersson I, Jonsson R. MRL/lpr mice produce anti-Ro 52,000 MW antibodies: detection, analysis of specificity and site of production. *Immunology.* 1994;83(1):9-15.
90. Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(3):429-62.
91. Ovalles-Bonilla JG, Nieto JC, Martinez-Barrio J, Lopez-Longo FJ, Janta I, Naredo E, et al. SAT0509 Clinical and Serological Profile of Children with Positive SSA-Ro/SSB-La Antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74:844-5.
92. Martinez-Barrio J, Ovalles-Bonilla JG, Lopez-Longo FJ, Gonzalez CM, Montoro M, Valor L, et al. Juvenile, adult and late-onset systemic lupus erythematosus: a long term follow-up study from a geographic and ethnically homogeneous population. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6):788-94.
93. LeFeber WP, Norris DA, Ryan SR, Huff JC, Lee LA, Kubo M, et al. Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest.* 1984;74(4):1545-51.
94. Furukawa F, Kashihara-Sawami M, Lyons MB, Norris DA. Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus. *J Invest Dermatol.* 1990;94(1):77-85.

95. Norris DA. Pathomechanisms of photosensitive lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993;100(1):58S-68S.
96. Ioannides D, Golden BD, Buyon JP, Bystryn JC. Expression of SS-A/Ro and SS-B/La antigens in skin biopsy specimens of patients with photosensitive forms of lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2000;136(3):340-6.
97. Lazzerini PE, Capecchi PL, Guideri F, Bellisai F, Selvi E, Acampa M, et al. Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease. *Am J Cardiol.* 2007;100(6):1029-34.
98. Lazzerini PE, Acampa M, Guideri F, Capecchi PL, Campanella V, Morozzi G, et al. Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1248-52.
99. Bourre-Tessier J, Clarke AE, Huynh T, Bernatsky S, Joseph L, Belisle P, et al. Prolonged corrected QT interval in anti-Ro/SSA-positive adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(7):1031-7.
100. Nakamura K, Katayama Y, Kusano KF, Haraoka K, Tani Y, Nagase S, et al. Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome: novel acquired form of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(18):1808-9.
101. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Selvi E, Guideri F, Bisogno S, et al. Arrhythmogenic effects of anti-Ro/SSA antibodies on the adult heart: more than expected? *Autoimmun Rev.* 2009;9(1):40-4.

102. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(3):109-30.
103. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus*. 1994;3(5):419-22.
104. Galvao V, Atta AM, Sousa Atta ML, Motta M, Dourado S, Grimaldi L, et al. Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):356-60.
105. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, Silis M, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986;29(9):1098-104.
106. Willeke P, Gaubitz M, Schotte H, Becker H, Mickholz E, Domschke W, et al. Clinical and immunological characteristics of patients with Sjogren's syndrome in relation to alpha-fodrin antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):479-83.
107. Candon S, Gottenberg JE, Bengoufa D, Chatenoud L, Mariette X. Quantitative assessment of antibodies to ribonucleoproteins in primary Sjogren syndrome: correlation with B-cell biomarkers and disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1208-12.
108. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):116-23.

109. Kubo M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, Tamaki K. Prevalence of 52-kd and 60-kd Ro/SS-A autoantibodies in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):148-51.
110. Frank MB, McCubbin V, Trieu E, Wu Y, Isenberg DA, Targoff IN. The association of anti-Ro52 autoantibodies with myositis and scleroderma autoantibodies. *J Autoimmun.* 1999;12(2):137-42.
111. Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol.* 1997;109(1):32-40.
112. Rozman B, Bozic B, Kos-Golja M, Plesivcnik-Novljan M, Kveder T. Immunoserological aspects of idiopathic inflammatory muscle disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2000;112(15-16):722-7.
113. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R78.
114. Yamasaki Y, Satoh M, Mizushima M, Okazaki T, Nagafuchi H, Ooka S, et al. Clinical subsets associated with different anti-aminoacyl transfer RNA synthetase antibodies and their association with coexisting anti-Ro52. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):403-9.
115. Peene I, Meheus L, De Keyser S, Humbel R, Veys EM, De Keyser F. Anti-Ro52 reactivity is an independent and additional serum marker in connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(10):929-33.

116. Sanchez-Montalva A, Fernandez-Luque A, Simeon CP, Fonollosa-Pla V, Marin A, Guillen A, et al. Anti-SSA/Ro52 autoantibodies in scleroderma: results of an observational, cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S-177-82.
117. Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Monospecific anti-Ro52/TRIM21 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects: evidence of an association with interstitial lung disease and worse survival. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S131-5.
118. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(5):285-95.
119. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum*. 1988;31(4):545-8.
120. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Anti-Ro(SS-A) antibody positive Sjogren's/lupus erythematosus overlap syndrome. *Lupus*. 1997;6(2):105-11.
121. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):555-63.
122. Jonsson R, Theander E, Sjostrom B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA*. 2013;310(17):1854-5.

123. Matsudaira R, Tamura N, Sekiya F, Ogasawara M, Yamanaka K, Takasaki Y. Anti-Ro/SSA antibodies are an independent factor associated with an insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(11):2346-54.
124. Izmirly PM, Buyon JP, Saxena A. Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):466-72.
125. Llanos C, Friedman DM, Saxena A, Izmirly PM, Tseng CE, Dische R, et al. Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1086-92.
126. Alvarez D, Briassouli P, Clancy RM, Zavadil J, Reed JH, Abellar RG, et al. A novel role of endothelin-1 in linking Toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem*. 2011;286(35):30444-54.
127. Clancy RM, Marion MC, Kaufman KM, Ramos PS, Adler A, International Consortium on Systemic Lupus Erythematosus G, et al. Identification of candidate loci at 6p21 and 21q22 in a genome-wide association study of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3415-24.
128. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):301-12.
129. Karnabi E, Qu Y, Wadgaonkar R, Mancarella S, Yue Y, Chahine M, et al. Congenital heart block: identification of autoantibody binding site on the

extracellular loop (domain I, S5-S6) of alpha(1D) L-type Ca channel. *J Autoimmun.* 2010;34(2):80-6.

130. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol.* 2000;120(1):209-17.

131. van der Molen RG, Hamann D, Jacobs JF, van der Meer A, de Jong J, Kramer C, et al. Anti-SSA antibodies are present in immunoglobulin preparations. *Transfusion.* 2015;55(4):832-7.

132. Nuno L, Joven B, Carreira P, Maldonado V, Larena C, Llorente I, et al. Multicenter Registry on Inflammatory Myositis From the Rheumatology Society in Madrid, Spain: Descriptive Analysis. *Reumatol Clin.* 2016.

133. Rúa-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, Garcia de Yébenes MJ, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin.* 2014;10(1):17-24.

134. Lopez-Longo FJ, Fernandez J, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Sanchez-Atrio AI, Perez T, et al. [Clinical and serologic course of patients with mixed connective tissue disease]. *Rev Clin Esp.* 1994;194(9):682-8.

135. Carreno L, Lopez-Longo FJ, Monteagudo I, Rodriguez-Mahou M, Bascones M, Gonzalez CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8(4):287-92.

136. Kelley WN. Textbook of rheumatology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1985.
137. Kelley WN. Textbook of rheumatology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1989. xxix, 2144, xli p. p.
138. Kelley WN. Textbook of rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1993.
139. Kelley WN. Textbook of rheumatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997.
140. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2001.
141. Harris ED, Ruddy S, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier/Saunders : Elsevier; 2005.
142. Firestein GS, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
143. Firestein GS, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2013. v. <1 > p.
144. Firestein GS, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. Tenth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1 volume (pagings) p.
145. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.

146. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
147. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
148. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *The Journal of rheumatology.* 1995;22(4):668-74.
149. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344-7.
150. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403-7.
151. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52(2):148-59.
152. Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *The Journal of rheumatology.* 1989;16(3):328-34.
153. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite

antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1309-11.

154. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.

155. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1065-7.

156. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-80.

157. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology.* 1992;19(3):424-30.

158. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1040-5.

159. Loza E, Abasolo L, Jover JA, Carmona L, Group ES. Burden of disease across chronic diseases: a health survey that measured prevalence, function, and quality of life. *The Journal of rheumatology.* 2008;35(1):159-65.

160. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(1):88-95.

161. Gunnarsson R, El-Hage F, Aalokken TM, Reiser S, Lund MB, Garen T, et al. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):103-8.
162. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348-59.
163. Hesselvig JH, Ahlehoff O, Dreyer L, Gislason G, Kofoed K. Cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus are associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *Lupus*. 2017;26(1):48-53.

## **12.ANEXOS**

---

## 12. ANEXOS

### 12.1. Anexo 1 – Publicación inicial del REMICAM

- Nuño L, Joven B, Carreira P, Maldonado V, Larena C, Llorente I, et al. *Multicenter Registry on Inflammatory Myositis From the Rheumatology Society in Madrid, Spain: Descriptive Analysis*. Reumatol Clin. 2016.

### 12.2. Anexo 2 – Publicación inicial del RELESSER-TRANS

- Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, Garcia de Yebenes MJ, et al. *National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology*. Reumatol Clin. 2014;10(1):17-24.

### 12.3. Anexo 3 – Publicaciones y poster derivados de este proyecto

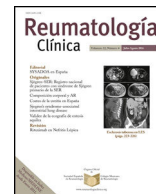
- Martínez-Barrio J, **Ovalles-Bonilla JG**, López-Longo FJ, et al. *Juvenile, adult and late-onset systemic lupus erythematosus: a long term follow-up study from a geographic and ethnically homogeneous population*. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6):788-94.
- **Ovalles-Bonilla J**, Nieto J, Martinez-Barrio J, et al. *SAT0509 Clinical and Serological Profile of Children with Positive SSA-Ro/SSB-La Antibodies*. Ann Rheum Dis 2015;74:844-845.



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Original

## Registro de pacientes con miopatía inflamatoria de la Sociedad Madrileña de Reumatología: análisis descriptivo

Laura Nuño<sup>a,\*</sup>, Beatriz Joven<sup>b</sup>, Patricia Carreira<sup>b</sup>, Valentina Maldonado<sup>c</sup>, Carmen Larena<sup>c</sup>, Irene Llorente<sup>d</sup>, Eva Tomero<sup>d</sup>, María Carmen Barbadillo<sup>e</sup>, Paloma García-de la Peña<sup>f</sup>, Lucía Ruiz<sup>g</sup>, Juan Carlos López-Robledillo<sup>g</sup>, Henry Moruno<sup>h</sup>, Ana Pérez<sup>h</sup>, Tatiana Cobo-Ibáñez<sup>i</sup>, Raquel Almodóvar<sup>j</sup>, Leticia Lojo<sup>k</sup>, Indalecio Monteagudo<sup>l</sup>, María Jesús García-De Yébenes<sup>m</sup> y Francisco Javier López-Longo<sup>l</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Hospital La Princesa, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Príncipe de Asturias, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Infanta Sofía, Madrid, España

<sup>j</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España

<sup>k</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>m</sup> Instituto de Salud Musculoesquelética, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2016

Aceptado el 28 de julio de 2016

On-line el xxx

#### Palabras clave:

Miopatía inflamatoria idiopática

Registro

Estudio descriptivo

### R E S U M E N

**Objetivos:** Describir las características clínicas, mortalidad y causas de muerte de una serie de pacientes diagnosticados de miositis inflamatoria idiopática del registro REMICAM de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM).

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo multicéntrico de una cohorte de pacientes con diagnóstico de miositis inflamatoria idiopática en seguimiento en servicios de reumatología de hospitales de la Comunidad de Madrid entre enero de 1980 y diciembre de 2014. Se han recogido hasta un total de 313 variables acerca de aspectos demográficos, clínicos y de morbimortalidad, y se ha realizado una comparación entre subgrupos clínicos.

**Resultados:** Se han reclutado 479 pacientes procedentes de 12 centros, con un 14% de pérdidas durante el periodo de seguimiento. El 74% de los casos eran mujeres, una edad al diagnóstico de  $44 \pm 23$  años, y una media de seguimiento de  $10 \pm 8$  años. Los subgrupos clínicos más frecuentes fueron las formas primarias (PM 29%, DM 22%), seguidas de síndrome de solapamiento (20,5%), miopatías juveniles (18%), miopatías asociadas a cáncer (8%), miopatías necrosantes inmunomediadas (1%) y miositis por cuerpos de inclusión (1%). Durante el periodo de seguimiento se produjeron un total de 114 fallecimientos (28%), siendo las principales causas el cáncer (24%), las infecciones (23%) y los eventos cardiovasculares (21%).

**Conclusiones:** En el registro REMICAM de miopatías inflamatorias de la Comunidad de Madrid se han reclutado 479 casos de miositis inflamatoria idiopática con datos sociodemográficos, clínicos y pronósticos, suponiendo el mayor registro multicéntrico español en el ámbito de la Reumatología hasta la fecha, y constituyendo una fuente importante para la realización de posteriores subestudios.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [lauranuno2@hotmail.com](mailto:lauranuno2@hotmail.com) (L. Nuño).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.07.010>

1699-258X/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Multicenter Registry on Inflammatory Myositis From the Rheumatology Society in Madrid, Spain: Descriptive Analysis

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Idiopathic inflammatory myopathies  
Registry  
Descriptive study

**Objective:** To analyze clinical characteristics, survival and causes of death of patients diagnosed with autoimmune inflammatory myositis in the REMICAM registry from the Society of Rheumatology in the Community of Madrid (SORCOM).

**Methods:** Multicenter cohort of patients diagnosed with autoimmune inflammatory myopathy with follow-up between January 1980 and December 2014. A total of 313 variables concerning demographic, clinical and morbidity data were collected, and a comparison was performed between clinical subgroups.

**Results:** A total of 479 patients were recruited from 12 centers, with 14% of patients lost to follow-up. Seventy-four percent of cases were women, age at diagnosis of  $44 \pm 23$  years and a mean follow-up period of  $10 \pm 8$  years. The most frequent clinical subgroups were primary myositis (PM 29%, DM 22%), followed by overlap myositis (20.5%), juvenile myositis (18%), myositis associated with cancer (8%), immune-mediated necrotizing myositis (1%) and inclusion body myositis (1%). During the follow-up period, a total of 114 deaths (28%) were registered, the main causes being cancer (24%), infections (23%) and cardiovascular events (21%).

**Conclusions:** A total of 479 patients were recruited in the REMICAM registry of inflammatory myopathies. Including sociodemographic, clinical and prognostic information, it represents the largest Spanish multicenter registry to date in rheumatology, and constitutes an important source for conducting further substudies.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas, caracterizadas por una inflamación no supurativa de la musculatura esquelética y debilidad muscular progresiva, ocasionalmente acompañada de manifestaciones sistémicas. Se considera una enfermedad rara, con una incidencia media global entre uno y 19 casos/millón de habitantes/año<sup>1</sup>, variando en función de la zona geográfica, los métodos de investigación utilizados y los criterios de clasificación aplicados. Antes del uso generalizado de esteroides y tratamientos inmunosupresores, las tasas de mortalidad eran elevadas<sup>2,3</sup>, con una mejoría significativa en la supervivencia tras el uso generalizado de estos tratamientos y gracias a un diagnóstico precoz<sup>4-6</sup>. Las manifestaciones clínicas de las MII, así como su evolución y pronóstico son enormemente heterogéneos, lo que, unido a su baja prevalencia, dificulta el estudio de la enfermedad en ausencia de estudios multicéntricos.

Hasta la fecha, ni en la Comunidad de Madrid ni en España se han realizado estudios multicéntricos de MII en el ámbito de la Reumatología. Por estos motivos, y con el apoyo de la Sociedad de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM), se planteó la formación de un grupo para el Registro de Miopatías inflamatorias en la Comunidad Autónoma de Madrid (REMICAM), para el registro transversal de pacientes, cuya inclusión ya ha finalizado. La disponibilidad de un registro observacional multicéntrico de pacientes con MII podría permitir conocer la realidad de esta enfermedad en la Comunidad de Madrid, así como averiguar la morbimortalidad, o la comparación entre subgrupos de pacientes, en una enfermedad cuya rareza limita la obtención de datos significativos.

## Pacientes y métodos

### Objetivos del estudio

Los objetivos principales del REMICAM son describir y caracterizar a los pacientes con MII controlados habitualmente en los

servicios de reumatología de la Comunidad de Madrid, con el fin de:

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas
2. Estudiar la frecuencia puntual y acumulada de comorbilidad, y las posibles diferencias entre distintos tipos de miopatías
3. Calcular la frecuencia de mortalidad en la serie general y por subgrupos clínicos

Como objetivos secundarios el registro se plantea como un estudio colaborativo multicéntrico para el estudio posterior de aspectos específicos de las miopatías inflamatorias autoinmunes.

### Diseño del estudio

Registro multicéntrico retrospectivo de pacientes con MII procedentes de unidades o servicios de reumatología de la Comunidad de Madrid, a partir de un registro transversal, de base hospitalaria, con recogida de la información acerca de datos clínicos, mortalidad y causas de muerte de forma retrospectiva.

### Selección de pacientes

A través de la SORCOM se remitió invitación para participación en el presente estudio a los distintos servicios o unidades de reumatología de hospitales públicos de la Comunidad de Madrid, así como al servicio de Reumatología del Hospital Madrid Norte de Sanchinarro. Se incluyeron pacientes consecutivos no seleccionados con diagnóstico de MII (dermatomiositis, polimiositis, miopatía por cuerpos de inclusión, miopatía necrosante inmuno-mediada), en seguimiento en reumatología en algún momento en el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2014, sin tener en cuenta la edad de inicio del proceso. Los pacientes seleccionados cumplían criterios de Bohan y Peter<sup>7,8</sup> y/o criterios de Tanimoto<sup>9</sup>, y se excluyeron las miopatías de causa tóxica o infecciosa o secundaria a enfermedad neuromuscular. Los pacientes se clasificaron en 7 subgrupos: polimiositis idiopática (PM), dermatomiositis idiopática (DM), miopatías juveniles (MI-J), MII asociada a otra conectivopatía (síndrome de solapamiento),

MII asociada a neoplasia maligna (MI-Neo), miositis por cuerpos de inclusión<sup>10</sup> y miopatías necrosantes inmunomediadas<sup>11</sup>. Los pacientes con síndrome de solapamiento debían cumplir criterios de MII y criterios de las siguientes conectivopatías: artritis reumatoide<sup>12</sup>, esclerosis sistémica<sup>13</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>14</sup>, enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>15</sup> o síndrome de Sjögren<sup>16</sup>. Definimos la miopatía como asociada a neoplasia maligna como aquellos casos en los que el diagnóstico del cáncer se hizo en los 3 años previos o posteriores de la aparición de la miopatía, similar a estudios previos<sup>17</sup>. Para el estudio comparativo entre los diferentes subgrupos solo se tuvieron en cuenta los 5 primeros subgrupos, dada la baja prevalencia de las miopatías por cuerpos de inclusión y de las miopatías necrosantes inmunomediadas.

#### Variables

Se incluyeron 313 variables por cada paciente, agrupadas en variables sociodemográficas, de clasificación, mortalidad, comorbilidad, manifestaciones clínicas y analíticas, y datos sobre tratamientos. Todos estos datos se extrajeron de forma retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes. Se realizó una exhaustiva monitorización de inconsistencias en los datos de las variables por parte de una empresa externa.

En los datos sociodemográficos se incluyó información sobre sexo, raza, edad al diagnóstico, edad en la última visita (edad del paciente en la última visita disponible del paciente o edad en el momento del fallecimiento del paciente), y tiempo de evolución (tiempo entre fecha del diagnóstico y fecha de la última visita).

Los síntomas generales incluyeron pérdida ponderal > 10% o fiebre no explicada por otras causas diferentes a la enfermedad reumatológica. Las manifestaciones cutáneas incluyeron pápulas de Gottron, eritema en heliotropo, signo de Gottron, vasculitis cutánea (definida por biopsia compatible), fotosensibilidad, manos de mecánico, prurito inespecífico, úlcera cutánea, úlcera isquémica en pulpejos de los dedos, eritema periungueal y/o dilatación macroscópica de capilares periungueales, edema en manos y esclerodactilia. Entre las manifestaciones hematológicas comprendieron pacientes con anemia, leucopenia o trombocitopenia atribuidas a la enfermedad, tras exclusión de causas farmacológicas, infecciosas y otras causas. Se tuvieron en cuenta las siguientes manifestaciones digestivas: disfagia, reflujo gastroesofágico (definido como clínica sugestiva y endoscopia digestiva alta y/o pH-metría y/o manometría esofágica demostrando evidencia de dismotilidad del tracto gastrointestinal, tras exclusión de otras causas), hemorragia digestiva alta/baja atribuidas a la enfermedad (definida por hematemesis, melenas o rectorragia, tras exclusión de otras causas) y diarrea o estreñimiento atribuidos a la enfermedad (definidos por clínica compatible, tras exclusión de otras causas). En la enfermedad cardiovascular se incluyeron: enfermedad arterial o tromboembólica venosa o pulmonar, cardiopatía isquémica, arritmias, accidente cerebrovascular o hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar se definió por ecocardiograma (PSAP estimada  $\geq 40$  mmHg) y/o cateterismo cardíaco (PSAP medida  $\geq 25$  mmHg). La enfermedad pulmonar intersticial se diagnosticó por clínica compatible (disnea de esfuerzo de reciente aparición y/o tos seca y/o fiebre sin otra causa) e imágenes diagnósticas en radiografía de tórax, tomografía axial computarizada pulmonar de alta resolución y/o biopsia pulmonar compatibles, y/o pruebas de función respiratoria compatibles, una vez excluyendo otras causas. La enfermedad pulmonar intersticial se clasificó, cuando fue posible, en función del resultado de la biopsia pulmonar y/o la imagen radiológica, y en caso de discordancia, se llegó a un consenso entre el radiólogo y el anatomopatólogo, en los siguientes subtipos: neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial usual, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, daño alveolar difuso y neumonía criptogénica. Se consideró

una infección como grave si precisó hospitalización o si produjo la muerte.

La causa de muerte de los pacientes en seguimiento habitual en su hospital de referencia se tomó según datos de la historia clínica o del certificado de defunción. En caso de pérdida en el seguimiento del paciente, se intentó contactar telefónicamente para conocer el estado del paciente, así como la causa y la fecha de fallecimiento. Las causas de fallecimiento se agruparon en 5 subgrupos en función de la causa subyacente de la muerte: infecciones, evento cardiovascular (arritmia, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular agudo de origen isquémico hemorrágico, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo pulmonar), cáncer, enfermedad pulmonar intersticial, y miscelánea.

#### Análisis estadístico

Para todos los análisis estadísticos se ha prefijado un nivel de significación  $\alpha$  de 0,05. Se realizó un análisis estadístico descriptivo básico de factores sociodemográficos, subgrupos de clasificación, comorbilidad y supervivencia. Para la descripción de la muestra se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico), así como tablas de frecuencias y distribución de porcentajes para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. La comparación entre los diversos tipos de miopatías se llevó a cabo mediante pruebas de diferencia de medias, con análisis de la varianza, y diferencias de proporciones con chi cuadrado y test exacto de Fisher en casos con tamaños de celda inferiores a 5. Todos los análisis se efectuaron con Stata 12.

#### Resultados

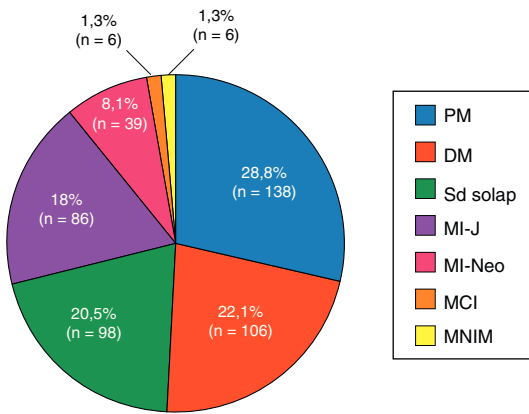
La muestra está formada por 479 pacientes pertenecientes a servicios o unidades de reumatología de 12 hospitales de la Comunidad de Madrid (tabla 1). Setenta pacientes (14,6%) se perdieron en el seguimiento en el momento de inclusión del registro.

#### Clasificación y diagnóstico

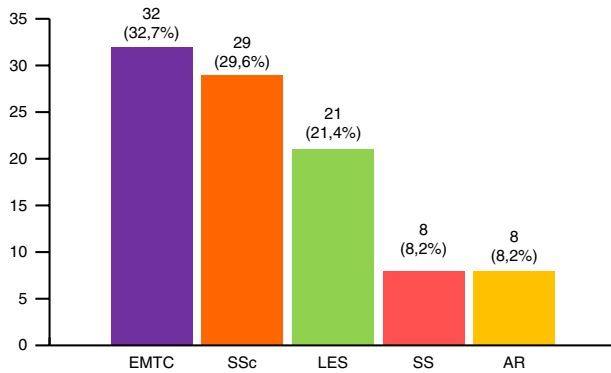
Los subgrupos de miopatías más frecuentes fueron las formas primarias (PM y DM), seguidas del síndrome de solapamiento, miopatías juveniles y miopatías asociadas a neoplasia maligna. Además, existen 6 casos de miopatía por cuerpos de inclusión y 6 pacientes con miopatía necrosante inmunomediada (fig. 1). De los 6 pacientes con miopatía necrosante inmunomediada, solo un caso había estado en tratamiento con estatinas y 3 no. No se pudo obtener esta información de los otros 2 pacientes. La conectivopatía más frecuente asociada a MII en el síndrome de solapamiento fue la enfermedad mixta del tejido conectivo, seguida por la esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis

**Tabla 1**  
Distribución de pacientes por hospitales

Centro de procedencia (N = 479)	n (%)
La Paz	57 (11,9)
Ramón y Cajal	38 (7,9)
La Princesa	14 (2,9)
Puerta de Hierro	14 (2,9)
Fundación Alcorcón	5 (1)
Sanchinarro	14 (2,9)
Gregorio Marañón	169 (35,3)
Infanta Sofía	6 (1,3)
Príncipe de Asturias	11 (2,3)
Infanta Leonor	4 (0,8)
Doce de Octubre	134 (28)
Niño Jesús	13 (2,7)



**Figura 1.** Subgrupos clínicos. DM: dermatomiositis idiopática; MCI: miopatía por cuerpos de inclusión; MI-J: miopatía juvenil; MI-Neo: miopatía asociada a neoplasia maligna; MNIM: miopatía necrosante inmunomediada; PM: polimiositis idiopática; Sd solap: síndrome de solapamiento.



**Figura 2.** Conectivopatías asociadas en el síndrome de solapamiento. AR: artritis reumatoide; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; SS: síndrome de Sjögren; SSc: esclerosis sistémica.

**Tabla 2**  
Características clínicas diferenciales según subgrupos clínicos, n (%)

	PM (N = 137)	DM (N = 107)	MI-J (N = 86)	Solap (N = 98)	MI-Neo (N = 39)	Total
Edad diagnóstico***	54 ± 17	50 ± 16	8 ± 4	45 ± 17	62 ± 11	43,7 ± 22,6
Edad fin seguimiento***	62 ± 17	60 ± 15	17 ± 10	55 ± 17	62 ± 11	52,5 ± 22,6
Tiempo evolución***	8 ± 7	11 ± 9	8 ± 8	13 ± 9	5 ± 7	9,7 ± 8,3
Sexo femenino**	96 (70,1)	86 (80,4)	61 (70,9)	84 (85,7)	21 (53,8)	74,1
Artritis***	47 (34,6)	50 (48,1)	24 (28,2)	64 (66)	11 (29,7)	196 (42,7)
M. cutáneas***	29 (21,2)	107 (100)	79 (91,9)	63 (64,3)	30 (76,9)	308 (66)
Signos típicos DM***	0	107 (100)	73 (84,9)	22 (22,4)	26 (66,7)	225 (48,8)
M. hematológicas***	28 (20,6)	26 (24,3)	16 (18,6)	52 (53,6)	11 (28,9)	133 (28,7)
EPI***	48 (35)	33 (30,8)	2 (2,3)	47 (48)	8 (21,1)	138 (29,6)
M. digestivas**	33 (24,1)	37 (34,6)	21 (24,4)	44 (44,9)	18 (46,2)	153 (32,8)
Disfagia*	25 (18,2)	28 (26,4)	19 (22,1)	41 (41,8)	11 (28,2)	124 (26,6)
M. generales*	41 (30,6)	46 (44,7)	25 (31,6)	50 (51)	16 (45,7)	178 (39,6)
M. cardíacas**	34 (24,8)	19 (17,8)	6 (7)	26 (26,5)	9 (23,1)	94 (20,1)
Hipertensión pulmonar**	10 (7,4)	11 (10,3)	1 (1,2)	15 (15,3)	1 (2,6)	38 (8,2)
M. musculares	137 (100)	107 (100)	85 (98,8)	98 (100)	39 (100)	466 (99,8)
Debilidad muscular	129 (94,2)	104 (97,2)	80 (93)	95 (96,9)	38 (97,4)	446 (95,5)
Nivel CK inicio	2.911 ± 4.556	1.955 ± 3.557	2.264 ± 3.512	1.324 ± 2.478	1.900 ± 3.538	2.161 ± 3.723
Nivel CK final	305 ± 655	122 ± 153	199 ± 457	142 ± 301	87 ± 96	192 ± 445
Calcinosis***	3 (2,2)	9 (8,6)	27 (31,4)	10 (10,2)	0	49 (10,6)
Raynaud***	23 (16,9)	21 (19,8)	12 (14)	64 (65,3)	13 (33,3)	133 (28,6)
Infecciones severas***	36 (26,7)	22 (21)	3 (3,8)	38 (41,3)	12 (34,3)	111 (24,9)
Cáncer***	16 (11,7)	8 (7,5)	1 (1,2)	6 (6,1)	39 (100)	70 (15)
Exitus***	32 (26)	19 (21,3)	4 (6,2)	30 (37)	28 (71,8)	113 (28,5)

DM: dermatomiositis idiopática; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; MI-J: miopatía juvenil; MI-Neo: miopatía asociada a neoplasia maligna; PM: polimiositis idiopática; Solap: síndrome de solapamiento.

Las edades y tiempo de evolución están expresadas como media ± DE; el resto de variables vienen expresadas como número y porcentaje (en paréntesis).

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,01.

\*\*\* p < 0,001

reumatoide (fig. 2). El 99,6% cumplían criterios de Bohan y Peter, el 97,3% criterios de Tanimoto, y el 96,9% ambos. Según los criterios de clasificación de Bohan y Peter, el 99,6% de los pacientes tendrían un diagnóstico posible, el 94,1% una enfermedad probable y el 67,4% una enfermedad definida. Todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de solapamiento excepto un caso presentaron biopsia muscular compatible con miositis o EMG con patrón mio-pático típico. Dicho paciente se diagnosticó de esclerosis sistémica y presentó debilidad muscular y elevación en niveles de CK al inicio de 748, que mejoró posteriormente con el tratamiento.

**Datos demográficos y manifestaciones clínicas**

La mayor parte de los casos de la serie son mujeres (74,1%) y de raza caucásica (93,5%). El resto de los datos sociodemográficos vienen reflejados en la tabla 2. En cuanto a las manifestaciones clínicas destaca la elevada prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (29,9%), principalmente de tipo neumonía intersticial usual (28,2%) y neumonía intersticial no específica (23,4%), seguida de bronquiolititis obliterante con neumonía organizativa (4%), daño alveolar difuso (2,4%) y neumonía criptogénica (0,8%), no siendo posible identificar el subtipo en el resto de los pacientes. El 11,6% de los pacientes presentaban niveles de CK por encima de la normalidad al final del seguimiento, destacando la presencia de un tiempo de seguimiento más largo en pacientes con niveles de CK normales (10,3 ± 8,5 años vs. 5,9 ± 5,2 años; p < 0,001).

Los pacientes con DM tuvieron más síntomas generales en comparación con las PM, más manos de mecánico y más manifestaciones cutáneas típicas. Las miopatías juveniles se caracterizaron por presentar más manifestaciones cutáneas típicas de las dermatomiositis, pero menos fenómeno de Raynaud, manifestaciones extramusculares, neoplasias malignas e infecciones graves. Por otra parte, en el síndrome de solapamiento fueron más comunes la artritis, el fenómeno de Raynaud, las manifestaciones hematológicas, la enfermedad pulmonar intersticial, las manifestaciones sistémicas, neuropsiquiátricas, y renales. Las miopatías paraneoplásicas

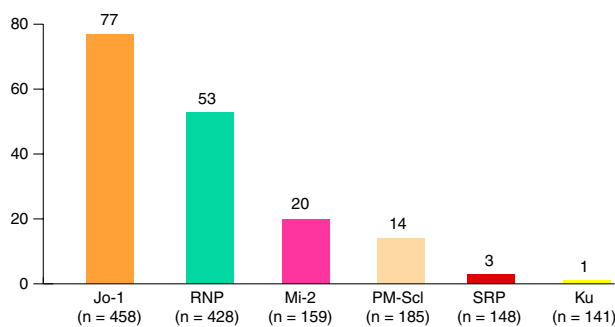


Figura 3. Anticuerpos específicos de miositis.

presentaron un tiempo más corto de seguimiento y unos niveles más bajos de CK al final del seguimiento comparado con el resto de los subgrupos. Los anticuerpos específicos de miositis más frecuentes fueron los anti-Jo1 (77 casos), seguido de anticuerpos anti-RNP, anti-Mi2, anti-PM-Scl y otros menos frecuentes (fig. 3). El resto de las manifestaciones clínicas vienen reflejadas en la tabla 2.

### Comorbilidad y complicaciones

El 54,6% de los pacientes presentaron algún factor de riesgo cardiovascular, principalmente dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo activo, y el 22,3% se complicaron con algún evento cardiovascular (tabla 3).

Un 25% de los pacientes presentaron complicaciones en forma de infecciones graves, principalmente infecciones respiratorias bajas (63%), seguidas de urinarias (14%), gastrointestinales (10%) y otras causas menos frecuentes. En un 30% de los casos de infecciones graves el desenlace fue la muerte. Se complicaron más frecuentemente con infecciones graves aquellos pacientes con síndrome de solapamiento y miopatías asociadas a neoplasia maligna. En cuanto a las miopatías asociadas a cáncer, los tumores más frecuentes fueron cáncer de pulmón y cutáneo (8 cada uno), linfoma (7) y mama (6). En 2 casos no se llegó a saber el origen del cáncer.

Tabla 3  
Comorbilidad y complicaciones

Comorbilidad	n (%)
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	104 (22,3)
Enfermedad vascular periférica	26 (5,6)
Cardiopatía isquémica	28 (6)
Accidente cerebrovascular	23 (4,9)
Hipertensión pulmonar	38 (7,9)
Insuficiencia cardíaca	45 (9,6)
<b>HTA</b>	146 (31,1)
<b>Diabetes mellitus</b>	58 (12,4)
<b>Dislipidemia</b>	149 (31,8)
<b>Tabaquismo activo</b>	64 (19,6)
<b>Factores de riesgo cardiovascular (HTA, diabetes, dislipidemia, tabaquismo)</b>	261 (54,6)
<b>Número de factores de riesgo cardiovascular</b>	
Uno	141 (29,9)
Dos	85 (18)
Tres	34 (7,2)
Cuatro	1 (0,2)
<b>Enfermedad pulmonar</b>	40 (8,5)
Pleuritis	13 (2,7)
EPOC	27 (5,8)
<b>Complicaciones</b>	
Infecciones graves	113 (24,7)
Cáncer	70 (14,6)
Exitus	114 (27,9)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

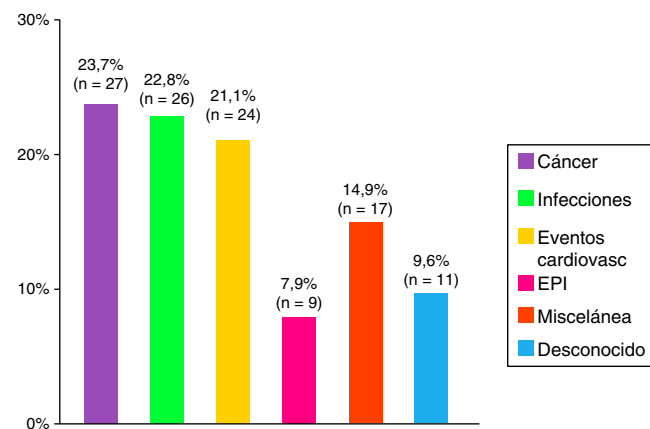


Figura 4. Causas de mortalidad de la serie general. EPI: enfermedad pulmonar intersticial.

### Exitus y causas de muerte

Durante el periodo de estudio se produjo un total de 114 fallecimientos, lo que supone el 28% de la muestra de análisis, siendo las principales causas el cáncer, las infecciones y los eventos cardiovasculares (fig. 4). Los pacientes con miopatías asociadas a cáncer presentaron un peor pronóstico, seguido del síndrome de solapamiento, mientras que los pacientes con miopatías juveniles presentaron un mejor pronóstico.

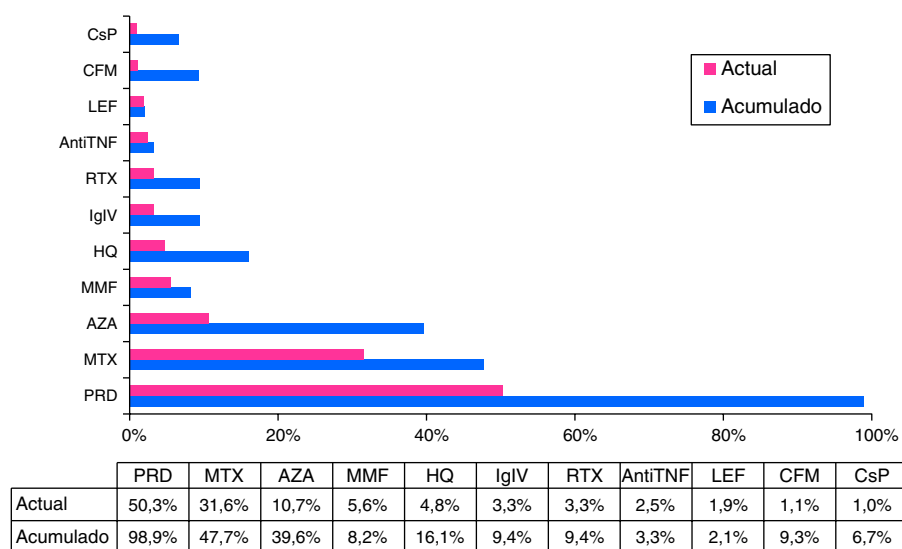
### Tratamientos de fondo

En relación con los tratamientos de fondo, una parte muy importante de los pacientes recibieron glucocorticoides intravenosos (15%) u orales (99%) en alguna ocasión, y la mitad de ellos (50,3%) seguían precisando esteroides orales en la última visita efectuada, con una dosis menor de 30 mg/día en el 95% de los casos al final del seguimiento. El 13,2% de los pacientes precisaron más de un ciclo de esteroides orales durante el tiempo de evolución de la enfermedad. Se utilizaron inmunosupresores en el 74,1% de los casos, de los cuales el 30,5% precisaron el uso de 2 o más fármacos durante la evolución de la enfermedad (con una media de  $2,4 \pm 0,9$  fármacos inmunosupresores en estos casos). Los tratamientos de fondo no biológicos más utilizados, en porcentaje acumulado, fueron el metotrexato (48%), azatioprina (40%), hidroxicloroquina (16%) y ciclofosfamida (9%). Un 9% fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa y un 12% recibieron tratamiento biológico en alguna ocasión (siendo el más frecuente el rituximab en un 9% de los casos) (fig. 5).

### Discusión

Este es el primer registro multicéntrico de miopatías inflamatorias en la Comunidad de Madrid, y el que presenta la recopilación de datos más extensa hasta el momento. El registro se realizó con el objetivo de analizar de forma retrospectiva las características clínicas, comorbilidad y complicaciones de las miopatías inflamatorias de origen autoinmune en un estudio multicéntrico de 12 hospitales de la Comunidad de Madrid. Se realizó una comparación de las características clínicas, analíticas y el pronóstico entre los diferentes subgrupos de miopatías inflamatorias de origen autoinmune.

Los criterios de Tanimoto<sup>9</sup>, publicados en 1995, aportan una mayor especificidad a los de Bohan y Peter<sup>18,19</sup>. Los únicos 2 casos que no cumplían criterios de Bohan y Peter pero sí de Tanimoto corresponden a 2 pacientes con síndrome por anticuerpos de anti-sintetasa, cursando con elevación de enzimas musculares, artritis,



**Figura 5.** Tratamientos de fondo acumulados y actuales.

AntiTNF: tratamiento anti-TNF $\alpha$ ; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CsP: ciclosporina A; HQ: hidroxicloroquina; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; LEF: leflunomida; MMF: micofenolato mofetilo; MTX: metotrexato; PRD: prednisona; RTX: rituximab.

síntomas generales, y enfermedad pulmonar intersticial en ambos casos, y manos de mecánico en uno de los casos.

Las MII pueden aparecer asociadas a diversas enfermedades del tejido conectivo, describiéndose con una frecuencia muy variable, entre el 7% y el 60% según las series<sup>6,20-23</sup>. En el presente estudio se emplearon los criterios de clasificación habitualmente aceptados para concluir que realmente los pacientes tenían una conectivopatía asociada a miopatía inflamatoria<sup>12-16</sup>. Un 21% de los casos se clasificaron como síndrome de solapamiento, siendo esta prevalencia muy similar a la de una serie húngara<sup>20</sup>, aunque superior a otra serie española procedente de un centro hospitalario<sup>6</sup>. Parte de los pacientes de esta serie fueron incluidos en el presente registro. Las diferencias observadas en la mayor proporción de pacientes con síndrome de solapamiento en el REMICAM respecto de la otra serie española pudieran deberse al desarrollo de nuevas manifestaciones en esos pacientes que hayan permitido diagnosticarlos de otras conectivopatías asociadas, como ha sido propuesto por otros autores<sup>24</sup>, o a diferencias en las características de los demás pacientes incluidos.

Únicamente el 11,6% de los pacientes presentaban unos niveles de CK por encima de la normalidad al final del seguimiento, lo cual puede dar una idea algo aproximada de los pacientes en actividad mantenida. No obstante, la recogida de otros datos adicionales, como los propuestos por el grupo International Myositis Outcome Assessment Collaborative Study Group (IMACS) y el Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) para la definición de actividad de la enfermedad, tales como la medición de la fuerza muscular, escalas analógicas visuales de la enfermedad global del paciente/padres y médico, cuestionarios sobre función física y otros datos, podrían haber dado una idea más exacta de la actividad de la enfermedad<sup>25,26</sup>. Sin embargo, el estudio retrospectivo limita la obtención de estos datos, así como los datos para la evaluación de recaída de la enfermedad.

Como era esperable respecto a las diferencias clínicas entre los diferentes subgrupos, los pacientes con síndrome de solapamiento presentaron una enfermedad diferente, con síntomas característicos de otras enfermedades, principalmente esclerosis sistémica o lupus eritematoso sistémico, similar al resultado de otras series<sup>6</sup>. En cuanto a la comorbilidad asociada destaca que casi la mitad de los pacientes presentaron algún factor de riesgo cardiovascular, siendo el más frecuente la dislipidemia, seguido de la hipertensión arterial.

La incidencia de cáncer en las miositis varía ampliamente entre los diferentes estudios publicados<sup>27,28</sup>, dependiendo principalmente de la definición del subgrupo de miopatía asociada a cáncer, así como de la edad y sexo de los pacientes, y de las características de las series. La cohorte REMICAM presenta una incidencia más baja respecto a la mayor parte de otras series publicadas. Esto probablemente sea debido a la definición de miopatía asociada a cáncer, así como a la inclusión de pacientes con síndrome de solapamiento y al menor porcentaje de casos de DM, que clásicamente se han relacionado con el mayor riesgo de cáncer<sup>6,17</sup>.

La mortalidad global en REMICAM fue del 28,5%, similar a otra serie española y asiática, pero más elevada que en otras series<sup>6,29</sup>. La causa más frecuente de muerte fue el cáncer, seguido de cerca por las infecciones y los eventos cardiovasculares, similar a otras series<sup>30,31</sup>. En la mayor parte de las series la mortalidad depende de los criterios de inclusión utilizados, de las enfermedades asociadas, del tiempo de seguimiento de los pacientes, y de forma importante, de la inclusión o exclusión de miopatías asociadas a cáncer, que ensombrecen el pronóstico. Así, la mayor supervivencia de algunas series puede deberse a la exclusión de miopatías asociadas a cáncer, a la mayor proporción de casos con formas juveniles, a la menor edad de los pacientes y a la elevada proporción de pérdidas de los estudios<sup>4,5</sup>.

El estudio es susceptible de presentar sesgos de selección, hecho fundamentalmente relacionado con el método de selección de centros. Es posible, por ejemplo, que los enfermos de los centros interesados en participar fueran más graves o estén mejor estudiados. Sin embargo, este sesgo se ve limitado por el hecho de que el presente estudio estuviera abierto también a centros de especialidades, donde previsiblemente habría casos más benignos, así como por el hecho de que las MII son enfermedades de larga evolución y con una elevada morbilidad, lo cual hace probable que la mayor parte de los casos sean derivados a centros terciarios en algún momento durante la evolución de la enfermedad.

Por otra parte, el diseño retrospectivo del estudio impide el control sobre la calidad de los datos, facilita la aparición de errores de medición y la disponibilidad de información sobre importantes variables de confusión. Sin embargo, la baja proporción de pérdidas de pacientes y la exhaustiva monitorización de inconsistencias por parte de una empresa externa hace poco probable que esta limitación afecte de forma importante a la calidad de los resultados.

Hasta el momento REMICAM es el mayor registro de pacientes con miopatías en la Comunidad de Madrid y a nivel nacional en el ámbito de la Reumatología, con estudio detallado de características clínicas, morbimortalidad y subgrupos clínicos. Actualmente está pendiente la realización de más subestudios que permitan un mayor conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Financiación

El presente trabajo ha sido parcialmente financiado por una beca SORCOM-MSD.

### Conflicto de intereses

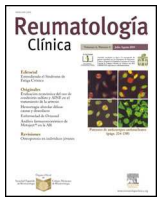
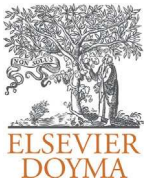
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A la junta directiva de la SORCOM, y en especial a Santos Castañeda y a Ana Cruz, por su apoyo incondicional para poder llevar a cabo este proyecto; a Loreto Carmona por sus consejos y orientación en la metodología; y a la SER, por el apoyo logístico para las reuniones del grupo.

### Bibliografía

- Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: A systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:50-63.
- Medsger TA Jr, Robinson H, Masi AT. Factors affecting survivorship in polymyositis. A life-table study of 124 patients. *Arthritis Rheum*. 1971;14:249-58.
- Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computer-assisted analysis of ninety-two cases. *Arthritis Rheum*. 1985;28:249-55.
- Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, Isenberg DA. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:22-6.
- Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: A longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:35-42.
- Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gomez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006;39:205-15.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:403-7.
- Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995;22:668-74.
- Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38:705-13.
- Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin*. 1997;15:615-48.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-90.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725-.
- Alarcón-Segovia D, Cardiel MM. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol*. 1989;41:768-77.
- Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29:577-85.
- Andras C, Ponyi A, Constantin T, Csiki Z, Szekanecz E, Szodoray P, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: A 21-year retrospective study. *J Rheumatol*. 2008;35:438-44.
- Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1997;9:527-35.
- Medsger TA Jr, Oddis CV. Classification and diagnostic criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995;22:581-5.
- Vancsa A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Nemeth J, Szodoray P, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: Retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine*. 2010;77:125-30.
- Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of auto-antibodies in 100 patients with autoimmune myositis: Insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R78.
- Aguila LA, Lopes MR, Pretti FZ, Sampaio-Barros PD, Carlos de Souza FH, Borba EF, et al. Clinical and laboratory features of overlap syndromes of idiopathic inflammatory myopathies associated with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1093-8.
- Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: A review of 30 cases. *Br J Rheumatol*. 1997;36:1067-74.
- Vilela VS, Prieto-Gonzalez S, Milisenda JC, Selva O, Grau JM. Polymyositis, a very uncommon isolated disease: Clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. *Rheumatol Int*. 2015;35:915-20.
- Miller FW. New approaches to the assessment and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 2:i82-5.
- Andrade-Ortega L. [Outcome measures]. *Reumatol Clin*. 2009;5 Suppl 3:9-12.
- Yang Z, Lin F, Qin B, Liang Y, Zhong R. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: A metaanalysis study. *J Rheumatol*. 2015;42:282-91.
- Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic inflammatory myopathies and malignancy: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 [Epub ahead of print]. doi:10.1007/s12016-015-8511-x.
- Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, Yamasaki M, Azuma K, Ogawa H, et al. Long-term survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: Experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol*. 2011;38:1636-43.
- Lundberg IE, Forbess CJ. Mortality in idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:S109-14.
- Galindo-Feria AS, Rojas-Serrano J, Hinojosa-Azaola A. Clinical and prognostic factors associated with survival in Mexican patients with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol*. 2016;22:51-6.



Original

## Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología

Iñigo Rúa-Figueroa<sup>a,\*</sup>, Francisco Javier López-Longo<sup>b</sup>, Jaime Calvo-Alén<sup>c</sup>, María Galindo-Izquierdo<sup>d</sup>, Estíbaliz Loza<sup>e</sup>, M. Jesús García de Yébenes<sup>e</sup> y José M. Pego-Reigosa<sup>f</sup>, en representación del Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER)<sup>◇</sup> y de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER)<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Sierrallana, Torrelavega, España

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Investigación de la SER, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Meixoeiro, Vigo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de marzo de 2013

Aceptado el 19 de abril de 2013

On-line el 17 de julio de 2013

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Registro

Metodología

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir en detalle los objetivos y aspectos metodológicos del registro de lupus eritematoso sistémico (LES) de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER).

**Métodos:** Registro multicéntrico, de base hospitalaria, con recogida retrospectiva de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES (criterios ACR 1997) procedentes de servicios de reumatología españoles. Incluye datos demográficos, manifestaciones clínicas frecuentes e infrecuentes (< 1%), actividad, daño, gravedad, comorbilidad, tratamientos y mortalidad, totalizando 359 variables por paciente, con definiciones altamente estandarizadas. Se ha realizado un análisis descriptivo preliminar de los datos. **Resultados:** Han participado 45 centros e incluido 4.024 pacientes con LES o LES incompleto (91% con  $\geq 4$  criterios ACR). El 90% son mujeres y el 93% caucásicos, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años; mediana de duración de la enfermedad: 120 meses; seguimiento medio: 104 meses. Se encuentran en seguimiento activo 3.222 pacientes (81%) y 591 (14%) han sido perdidos para seguimiento. Las medianas del índice de actividad SELENA-SLEDAI, índice de daño de SLICC/ACR y de gravedad de Katz han sido 2, 1 y 2, respectivamente. Un total de 211 pacientes (6%) han fallecido.

**Conclusiones:** RELESSER representa el registro de LES europeo con mayor número de pacientes construido hasta la fecha, disponiendo de abundante información actualizada y fiable sobre manifestaciones del LES, situación de enfermedad, comorbilidad y tratamientos en condiciones de práctica clínica real. RELESSER se constituye como herramienta de gran potencialidad para la investigación clínica multicéntrica en el LES.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology

### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the objectives, design and methods of the Spanish Society of Rheumatology systemic lupus erythematosus (SLE) registry (RELESSER).

**Methods:** Multicenter, hospital-based registry, with retrospective collection of data from a large representative sample of adult patients with SLE (1997 ACR criteria) attending Spanish rheumatology services. The registry includes demographic data, frequent and infrequent (< 1%) clinical manifestations, information

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Registry

Methodology

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [iruafer@gobiernodecanarias.org](mailto:iruafer@gobiernodecanarias.org), [inigo@rm-soft.com](mailto:inigo@rm-soft.com) (I. Rúa-Figueroa).

◇ Los miembros de EAS-SER, y otros investigadores colaboradores participantes en el registro, se enumeran al final del documento.

about activity, damage, severity, comorbidity, treatments and mortality, collecting 359 variables per patient, with highly standardized definitions. We performed a preliminary descriptive analysis of the data.

**Results:** Forty-five centers were involved and 4,024 SLE patients (91% with  $\geq 4$  ACR criteria) have been included; 90% are women and 93% caucasians, with a median age at diagnosis of 33 years, median disease duration: 120 months, median follow-up duration: 104 months; 3,222 (81%) of the patients are in active follow-up and 591 (14%) were lost to follow-up. The median values of the SELENA-SLEDAI score, SLICC/ACR damage index and Katz severity index have been 2, 1 and 2, respectively. A total of 211 patients (6%) died.

**Conclusions:** RELESSER represents the largest European SLE registry built to date, providing comprehensive and reliable information on SLE manifestations, disease status, comorbid conditions and treatments in daily clinical practice. RELESSER is constituted as a tool of great potential for multicenter clinical research in SLE.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una de las enfermedades reumáticas sistémicas más frecuentes, con una incidencia creciente<sup>1</sup>. En España, su prevalencia se estima en 9 por 10.000 habitantes<sup>2,3</sup>. Aunque su pronóstico ha mejorado en los últimos años, la calidad de vida del paciente con LES es claramente inferior a la de la población general<sup>4</sup> y el riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor<sup>5,6</sup>. Además, el LES conlleva importantes costes sanitarios directos e indirectos<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas del LES, su curso y pronóstico son enormemente heterogéneos y, dada su baja prevalencia, se hacen necesarios estudios multicéntricos observacionales, con alto grado de estandarización y suficiente número de pacientes, para poder avanzar en el conocimiento de esta compleja enfermedad. Los registros permiten alcanzar tamaños muestrales grandes, reclutar pacientes no seleccionados, en condiciones de práctica clínica «real», y llevar a cabo seguimientos más prolongados que los ensayos clínicos. Esto posibilita una mejor valoración de desenlaces como el daño, la comorbilidad y la mortalidad, así como el análisis comparativo de subgrupos de pacientes<sup>8-11</sup>. No es de extrañar, por tanto, que los registros multicéntricos de pacientes con LES y sus cohortes derivadas se hayan convertido en una herramienta fundamental en la investigación clínica sobre la enfermedad<sup>12-14</sup>. Por otra parte, como se demuestra en las cohortes Lupus in Minorities: Nature versus Nurture (LUMINA)<sup>15,16</sup>, Grupo Latinoamericano de estudio del Lupus (GLADEL)<sup>17</sup> y otras<sup>18-20</sup>, existe una gran variabilidad interétnica en las manifestaciones clínicas del LES, en su gravedad e incluso en la respuesta a los tratamientos inmunosupresores<sup>21</sup>, aún no bien delimitada. No en vano, el estudio de la gravedad del LES en diferentes poblaciones europeas es una de las áreas prioritarias de investigación propuestas por un grupo de expertos de la EULAR<sup>22</sup>. En España existen pocos estudios sobre pacientes con LES que aporten datos consistentes, bien por su carácter local bien por el limitado tamaño muestral o corto seguimiento<sup>23-26</sup>. No se conocen con precisión las características clínicas y peculiaridades del LES en el conjunto del país, su gravedad, tasa de mortalidad y sus causas, ni tampoco la comorbilidad. En especial, no hay datos sobre el manejo actual del LES, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento o el grado de implantación de determinadas terapias, como los inmunosupresores o los antiplásmicos, que han demostrado beneficios a largo plazo<sup>27,28</sup>. Otra población de pacientes de la que no existen datos en nuestro medio es la de los LES incompletos, entendiendo como tales aquellos que no cumplen los 4 criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) pero que reciben un diagnóstico de LES, sin otra enfermedad que explique el cuadro clínico<sup>29</sup>.

Con el propósito de tratar de responder a algunos de estos interrogantes y de promover la investigación clínica multicéntrica sobre el LES, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha puesto en marcha, secundando la iniciativa de su grupo de trabajo en

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS-SER) y con el soporte metodológico y la supervisión de la Unidad de Investigación de la SER (UI-SER), el registro de lupus eritematoso sistémico de la SER (RELESSER).

RELESSER es un registro multicéntrico de pacientes con LES que consta de 2 fases, una transversal (RELESSER-T), cuya inclusión de pacientes ha sido ya concluida, y otra longitudinal prospectiva, que se llevará a cabo sobre una muestra seleccionada de pacientes que incluirá una cohorte de inicio (RELESSER-PROS).

En este artículo se describen los objetivos, diseño y metodología de RELESSER-T, algunos de sus resultados descriptivos básicos así como las fortalezas y debilidades del registro.

## Pacientes y métodos

### *Diseño del registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología, fase transversal*

Registro multicéntrico retrospectivo, de base hospitalaria, de pacientes adultos con LES, con recogida electrónica de datos precedentes de revisión de historias clínicas.

### *Objetivos*

Los objetivos principales de RELESSER-T son:

- 1) Describir las características sociodemográficas y clínico-analíticas de los pacientes con LES y LES incompleto (LESi) (<4 criterios ACR) asistidos en los servicios de reumatología de nuestro país, en especial aquellas manifestaciones clínicas poco frecuentes (<1%), así como el estatus de la enfermedad, gravedad, tratamientos, complicaciones y comorbilidad.
- 2) Establecer un registro amplio y homogéneo de pacientes bien caracterizados, a partir del cual se puedan seleccionar subgrupos sobre los que desarrollar estudios longitudinales que nos permitan responder a diferentes preguntas de investigación, constituyendo RELESSER-PROS.

Como objetivos secundarios, el registro se propone contribuir a mejorar el nivel de instrucción sobre la valoración sistemática y estandarizada de la enfermedad, a su implantación en la clínica diaria y a impulsar la investigación clínica cooperativa multicéntrica sobre el LES entre los reumatólogos españoles.

### *Reclutamiento de pacientes y adquisición de datos*

Pacientes no seleccionados,  $\geq 16$  años, diagnosticados de LES (independientemente de su estatus vital), según los criterios revisados (1997) del ACR<sup>30,31</sup>, considerados como «LES definidos» (LESd), o pacientes con solo 3 criterios pero diagnosticados de LES según el juicio clínico de un reumatólogo experto, denominados LESi en

**Tabla 1**  
Variables recogidas en el RELESSER

Datos demográficos	Sexo, edad, raza
Datos cronológicos	Fechas de inicio y diagnóstico del LES y de sus principales eventos
Antecedentes	Antecedentes personales y familiares de enfermedad autoinmune
Estatus vital	Exitus, causa de muerte
Criterios de LES	Criterios de clasificación del ACR 1997
Manifestaciones acumuladas	Según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES, del SLEDAI, del BILAG y del SLICC/ACR DI
Manifestaciones infrecuentes	Manifestaciones con prevalencia < 1%
Situación de enfermedad	Índice de actividad SELENA-SLEDAI (actual y acumulado), <i>daño (SLICC/ACR DI)</i> y gravedad (IGK)
Comorbilidad	<i>Diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares, enfermedad tiroidea, neoplasias, osteoporosis (criterios de la OMS), depresión, fibromialgia (criterios ACR), infecciones graves e índice de Charlson</i>
Laboratorio	Pruebas de laboratorio incluyendo <i>inmunológicas</i>
Tratamientos	Tratamientos farmacológicos y procedimientos terapéuticos actuales y acumulados
Patologías autoinmunes asociadas	<i>Síndrome antifosfolípido, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo</i>

ACR: American College of Rheumatology; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; IGK: índice de gravedad de Katz; LES: lupus eritematoso sistémico; OMS: Organización Mundial de la Salud; SELENA-SLEDAI: Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SLICC/ACR DI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.  
En *cursiva*, variables consideradas «esenciales» para el registro.

este registro. Todos los pacientes proceden de los servicios de reumatología de hospitales de la red sanitaria pública (salvo un centro privado concertado) con miembros activos de EAS-SER. Se planificó incluir al menos al 80% de pacientes en seguimiento (con más de una visita en el servicio de reumatología) en algún momento en cada centro. Se excluyen aquellos pacientes de los que no se disponía de al menos el 50% de los datos que han sido definidos como «datos mínimos esenciales» (comprendiendo un total de 151 variables) (tabla 1). El período de reclutamiento se fijó en 10 meses. Con el propósito de minimizar el número de datos ausentes («missing values») y optimizar la representatividad, se estableció un plazo previo de 3 meses antes del inicio de período de inclusión, que permitiese completar los censos de pacientes en cada hospital, rescatando posibles pacientes con LES no identificados como tales y completando, en las bases de datos locales, los valores ausentes recuperables.

La recopilación de datos la han realizado en cada centro reumatólogos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LES. Para garantizar la homogeneidad en la recogida, se ha creado un manual de operaciones para la fase transversal del registro (procedimientos, instrucciones para el uso adecuado de los índices, glosarios con definiciones precisas de cada variable, manual de instrucciones de la base de datos, comentarios explicativos en la base electrónica, etc.) y se ha llevado a cabo un ejercicio previo, específicamente diseñado para el registro, vía Internet, en el que se ha evaluado la concordancia en el uso de los índices de valoración de enfermedad entre los diferentes investigadores y el patrón oro, usando casos clínicos tipo. El patrón oro de respuestas correctas fue establecido por los dos investigadores principales (IP) (IRF y JMPR), ambos certificados en el empleo de estos índices por la Lupus Foundation of America, tras una revisión de las mismas por el comité científico del registro. Las discrepancias no resolubles usando la definición de los ítems se resolvieron mediante consenso entre los IP y el investigador colaborador. Se ha establecido además un foro, vía Internet, que permite la interlocución directa con los IP. El documento fuente ha sido la historia clínica de los pacientes.

Se ha creado una aplicación electrónica en internet, específica para el registro, sin mediar cuaderno de recogida de datos en papel, con el fin de minimizar errores de transcripción y acelerar el proceso de análisis. Se han evitado en lo posible respuestas de texto libre y puntuaciones compuestas, siendo estas últimas directamente realizadas por la aplicación. La aplicación contiene filtros, rangos no sobrepasables, menús y diálogos de ayuda para maximizar la fiabilidad de los datos. Previamente al inicio de la recogida de datos y bajo la supervisión de la UI-SER, se ha llevado a cabo un estudio piloto en el que han participado 5 centros ajenos a los de los IP, revisándose 4 pacientes por centro, con el propósito de evaluar

la plataforma e identificar los posibles errores e inconsistencias o aclarar incertidumbres que pudieran surgir durante su utilización.

El primer paciente ha sido incluido el 27-10-2011 y el último el 13-08-2012, con una duración del período de inclusión efectivo de 10 meses. Una vez introducidos, revisados y editados los datos, se ha procedido a bloquear los cuadernos de recogida de datos electrónicos para impedir su ulterior edición.

#### Monitorización

Se ha realizado vía Internet, llevada a cabo por un monitor profesional acreditado, con experiencia en el área de reumatología. Para ello y mediante el programa estadístico Stata<sup>®</sup>, se han monitorizado las inconsistencias, descritas como valores perdidos (p. ej., edad, sexo), lógicas (p. ej., estado en seguimiento activo pero con causa de exitus), revisión entre distintos módulos del cuaderno electrónico, criterios de inclusión (p. ej., < 16 años) y cumplimiento estricto de los criterios de LES, índices de daño, de actividad, de gravedad y demás definiciones recogidas en el protocolo. Todo ha sido revisado por los IP y consensado con el monitor tras varias revisiones del panel de detección de inconsistencias. Las inconsistencias de todos los centros se han enviado como discrepancias a los investigadores respectivos y se ha llevado a cabo un seguimiento hasta su total resolución.

#### Variables

Se han incluido 359 variables por paciente, agrupadas en: 1) datos demográficos; 2) cronológicos; 3) clínicos generales, incluyendo estatus vital; 4) manifestaciones acumuladas del LES, definidas según glosarios de los criterios ACR de clasificación del LES<sup>30,31</sup> y de los índices de actividad Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)<sup>32</sup> y British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)<sup>33,34</sup> y del índice de daño Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI)<sup>35</sup>; 5) situación del LES con el índice de actividad Safety of Estrogens in Systemic Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI<sup>36</sup>, daño (SLICC/ACR DI)<sup>35</sup> y gravedad (índice de Katz) (IGK)<sup>37</sup>; 6) manifestaciones infrecuentes (< 1%); 7) comorbilidad incluyendo infecciones que precisan hospitalización o causan la muerte (agente causal, localización y tratamiento en el momento de la infección) así como el índice de comorbilidad de Charlson, versión modificada por Deyo<sup>38</sup>; 8) pruebas de laboratorio; 9) estudios de imagen o pruebas histológicas cuando fueron necesarias; 10) tratamientos, con causa de suspensión del tratamiento en su caso (problema clínico resuelto, ineficacia, reacción adversa u otra) (tabla 1).

Se define el síndrome antifosfolipídico según los criterios de Sidney<sup>39</sup>; enfermedad mixta del tejido conectivo según criterios de Alarcón-Segovia<sup>40</sup> y síndrome de Sjögren en presencia de síndrome sicca y prueba de Schirmer positiva, gammagrafía salival o biopsia glandular compatibles. Se considera LES refractario si cumple uno o más de las siguientes criterios: ineficacia de la ciclofosfamida, ineficacia de al menos 2 de los siguientes tratamientos inmunosupresores: metotrexato, leflunomida, azatioprina o micofenolato, administración de rituximab o esplenectomía, en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y sea cual sea la manifestación que motivó su uso. Se registran manifestaciones inhabituales (prevalencia < 1% en la literatura), no incluidas en las definiciones previamente mencionadas, mediante lista de variables por aparato más un apartado de texto libre.

La información ha sido recogida como presente si lo ha estado en cualquier momento de la evolución (incidencia acumulada). En el caso de los tratamientos, se recoge también si están presentes en la última evaluación disponible. Se ha recogido la presencia de las variables que constituyen el índice de actividad SELENA-SLEDAI en cualquier momento del curso de la enfermedad y también en los 10 días previos a la última evaluación del paciente.

Se ha creado un libro de códigos, con definiciones operacionales claras e inequívocas, como guía del proceso de codificación y para facilitar la localización de las variables e interpretación de los datos durante el análisis.

#### Análisis estadístico

Con base en una prevalencia aproximada del 1% (la mínima esperable entre las manifestaciones del LES que se pretenden estimar), una precisión del 2% y un intervalo de confianza del 95% se ha calculado un tamaño muestral mínimo de 815 pacientes. No obstante, se ha decidido incluir el mayor número posible de pacientes de cada centro, con objeto de conseguir un registro lo más exhaustivo posible. Se estimó, con base en una encuesta previa (sobre posibles pérdidas y otras variables), una muestra diana de 2.500, suficiente para alcanzar el objetivo principal del registro y posibilitar la realización de análisis de subgrupos.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo básico mediante tablas de frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas, medidas de posición media, mediana y medidas de dispersión (DE: desviación estándar, RI: rango intercuartil).

#### Aspectos éticos

El proyecto cumple con los principios de la Declaración de Helsinki<sup>41</sup> y el Convenio de Oviedo<sup>42</sup>. Se ha respetado la confidencialidad de acuerdo con el RD 1720/2007 y la Ley 15/1999 de Protección de Datos<sup>43</sup>. El proyecto ha obtenido la autorización de las gerencias de los centros participantes y la aprobación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia así como la del CEIC de cada centro, en caso de ser requerido. Todos los investigadores implicados han firmado el correspondiente documento de compromiso del investigador.

## Resultados

#### Centros hospitalarios y distribución de los pacientes

Han participado 45 centros hospitalarios, con representación de la práctica totalidad de las comunidades autónomas (fig. 1), niveles asistenciales y dimensiones. La media de pacientes incluidos por centro ha sido  $89 \pm 99$ , rango: 1-534. La mayoría de los centros ( $n = 41,91\%$ ) aportaron  $\leq 5\%$  de los pacientes y solo un hospital sobrepasó el 10% del total (tabla 2).

**Tabla 2**

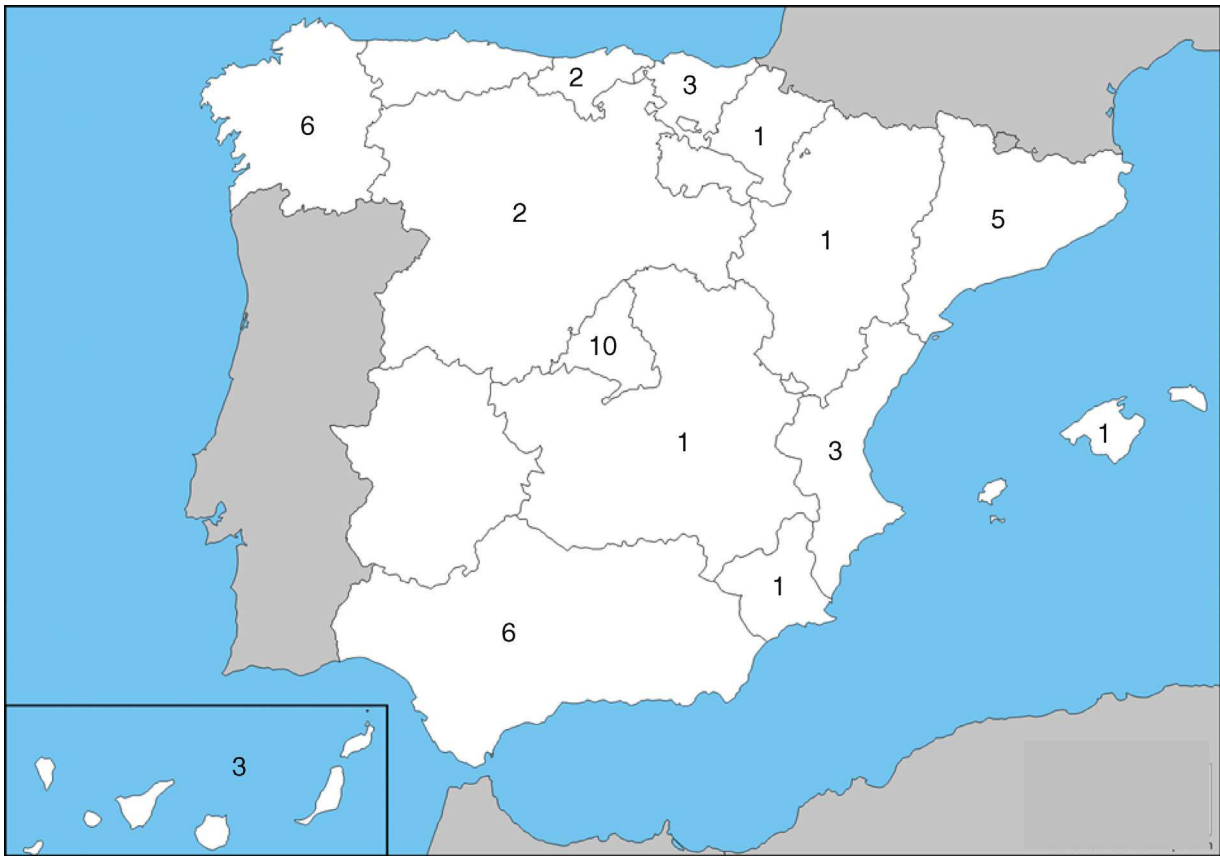
Centros participantes y pacientes incluidos por centro

Centro	N	% <sup>a</sup>
Complejo Hospitalario de Navarra	114	2,8
Complejo Hospitalario de Ourense	149	3,7
Complejo Hospital Xeral-Calde, Lugo	20	0,5
Fundación Jiménez Díaz, Madrid	1	0
Hospital Clínico de Salamanca	59	1,5
Hospital de L'Alt Penedés, Barcelona	15	0,4
Hospital de Monforte, Lugo	14	0,3
Hospital de Basurto, Bilbao	48	1,2
Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat	100	2,5
Hospital de Cruces, Bilbao	2	0
Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas	246	6,1
Hospital de Guadalajara	16	0,4
Hospital de La Princesa, Madrid	138	3,4
Hospital de León	40	1
Hospital de Marina Baixa, Villajoyosa	93	2,3
Hospital de Valme, Sevilla	16	0,4
Complejo Hospitalario de Vigo	129	3,2
Hospital de Donostia, San Sebastián	130	3,2
Hospital Dr. Peset, Valencia	10	0,2
Hospital General de Alicante	143	3,6
Hospital Carlos Haya, Málaga	98	2,4
Hospital Gregorio Marañón, Madrid	534	13,3
Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona	303	7,5
Hospital Infanta Sofía, Madrid	34	0,8
Hospital Insular de Gran Canaria, Las Palmas	87	2,2
Hospital de Jerez de La Frontera	70	1,7
Hospital Juan Canalejo (CHUAC), A Coruña	113	2,8
Hospital La Paz, Madrid	49	1,2
Hospital Miguel Servet, Zaragoza	78	1,9
Hospital Moisès Broggi/General Hospitalet, Hospitalet de Llobregat	27	0,7
Hospital Parc Taulí, Sabadell	26	0,6
Hospital Príncipe de Asturias, Madrid	77	1,9
Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid	61	1,5
Hospital Ramón y Cajal, Madrid	98	2,4
Hospital Reina Sofía, Córdoba	13	0,3
Hospital San Cecilio, Granada	38	0,9
Hospital Sierrallana, Torrelavega	70	1,7
Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca	78	1,9
Hospital 12 de Octubre, Madrid	313	7,8
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife	62	1,5
Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Madrid	19	0,5
Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia	23	0,6
Hospital Virgen Macarena, Sevilla	78	1,9
Hospital Marqués de Valdecilla, Santander	173	4,3
Povisa-Policlínica de Vigo	19	0,5
Total	4.024	100

<sup>a</sup> Porcentaje del total de pacientes incluidos.

Se han incluido 4.024 pacientes: 3.679 (91%) con LESd y 345 (9%) con LESi. Se encuentran en seguimiento activo 3.222 pacientes (81%) y 591 (14%) han sido perdidos para seguimiento en el momento de la inclusión en el registro. El porcentaje medio de «no seguimiento» inicial a los pacientes (respecto al tiempo de seguimiento global en reumatología), entendido como el tiempo que transcurre desde la aparición del primer criterio de LES hasta la primera valoración por un servicio de reumatología, ha sido del 27,4% (DE: 29,2%). El 50% de los pacientes no han sido seguidos durante el 14,2% del tiempo de su enfermedad, con un RI de (3,1%-47,5%). Se ha establecido la coincidencia en fecha de nacimiento y sexo como mecanismo para identificar posibles duplicados.

Solo en 7 de las 359 variables recogidas han faltado  $\geq 20\%$  de los valores (antecedentes familiares de enfermedad autoinmune, menopausia, uso de anticonceptivos, anticuerpos anti $\beta 2$  glucoproteína I IgG e IgM, anticoagulante lúpico y creatinina máxima). En el 92% de las variables, el porcentaje de pérdidas ha resultado inferior al 5%.



**Figura 1.** Distribución de centros participantes en RELESSER, por comunidades autónomas.

### Resultados descriptivos básicos

Los datos sociodemográficos se muestran en la [tabla 3](#). El 90% de los pacientes son mujeres, 93% caucásicos ( $n = 3.905$ ), mediana (RI) de edad al diagnóstico de 33 [25-45] años, mediana (RI) de duración del LES, desde el diagnóstico, de 120 [60,201] meses. En la [tabla 4](#) figura el porcentaje de pacientes que presenta cada uno de los criterios de clasificación del ACR. Las comorbilidades más frecuentes se muestran en la [tabla 5](#).

La mediana (RI) del grado de actividad en pacientes con LESd ( $N = 3.679$ ), de acuerdo con SELENA-SLEDAI es 2 [0,4]; mediana (RI) de SLICC/ACR DI: 1 [0,2] y mediana (RI) del IGG 2 [1,3]. Para los pacientes en seguimiento activo actual ( $N = 3.222$ ), las medianas (RI) de los valores de los citados índices han resultado muy similares: 2 [0,4], 0 [0,1] y 2 [1,3] respectivamente. La mediana (RI) del

índice de comorbilidad de Charlson ha sido de 2 (1,3) en una escala de 0 a 37. Un total de 211 pacientes incluidos (6%) han fallecido, 55 (26%) a causa del LES, 53 (25%) por infecciones, 53 (25%) por eventos cardiovasculares y 32 (15%) por cáncer.

### Discusión

En el estudio clínico del LES, los registros aportan datos procedentes de un mayor número de pacientes en situación no experimental, por lo que constituyen un complemento reconocido a los estudios controlados<sup>10,12</sup>. A pesar de su limitado interés epidemiológico<sup>44</sup>, los registros hospitalarios pueden resultar de enorme utilidad para analizar la magnitud y distribución de las

**Tabla 3**

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CRONOLÓGICAS (PACIENTES CON  $\geq 4$  CRITERIOS ACR)

Característica (N = 3.679)	N (%)
<b>Sexo</b>	
Hombre	357 (10)
Mujer	3.315 (90)
Edad > 50 años en el momento del diagnóstico	569 (16)
<b>Característica (N = 3679)</b>	
Edad aparición primer síntoma (años)	31 (22,42)
Edad al diagnóstico de LES (años)	33 (24,44)
Edad en la última evaluación (años)	45 (36,57)
Duración del LES (meses)	124 (64,205)
Retraso diagnóstico (meses)	9 (3,33)
Tiempo seguimiento en reumatología (meses)	104 (9,172)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

**Tabla 4**

CRITERIOS ACUMULADOS DE LES (PACIENTES CON  $\geq 4$  CRITERIOS ACR)

Criterios ACR de LES (N = 3.679)	N (%)
Erupción malar	2.004 (55)
Erupción discoide	753 (21)
Fotosensibilidad	2172 (61)
Úlceras mucosas	1.645 (46)
Artritis	2.827 (78)
Serositis (pleuritis/pericarditis)	1.026 (29)
Afectación renal (proteinuria/cilindros celulares)	1.197 (34)
Trastorno neurológico (convulsiones/psicosis)	307 (8)
Alteraciones hematológicas (anemia/leucopenia/linfopenia/trombocitopenia)	2.878 (80)
Trastorno inmunológico (anticuerpos antiDNA, antiSm, anticardiolipina IgM o IgG, falsa serología luética ó anticoagulante lúpico)	3.107 (84)
Anticuerpos antinucleares	3.637 (99)
N.º criterios, mediana (p25, p75)	6 (5, 7)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

**Tabla 5**  
Comorbilidades en pacientes con  $\geq 4$  criterios ACR de LES

Comorbilidad (N = 3679)	N (%)
<i>Hábito tabáquico</i>	
Nunca	1.950 (59)
En algún momento	806 (24)
En la actualidad	556 (17)
<i>Consumo excesivo de alcohol de manera prolongada</i>	
Nunca	3.219 (96)
En algún momento	119 (4)
En la actualidad	25 (1)
<i>Toma de anticonceptivos</i>	
Nunca	1.849 (73)
En algún momento	619 (25)
En la actualidad	52 (2)
<i>Tiroidopatía autoinmune</i>	289 (8)
<i>Úlcus gastroduodenal</i>	130 (4)
<i>Hepatopatía grave</i>	38 (1)
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	98 (3)
<i>Diabetes mellitus</i>	
No	3.442 (95)
Sí, sin afectación de órganos diana	151 (4)
Sí, con afectación de órganos diana	28 (1)
<i>Dislipidemia</i>	1.106 (31)
<i>Hipertensión arterial</i>	1.069 (29)
<i>Algún evento cardiovascular (enfermedad vascular periférica, cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular)</i>	368 (10)
<i>Tumor maligno</i>	261 (6)

ACR: American College of Rheumatology; LES: lupus eritematoso sistémico.

manifestaciones de las enfermedades en condiciones de práctica real, aumentando el conocimiento de las mismas, así como la carga de enfermedad, contribuyendo a mejorar la planificación sanitaria<sup>11</sup>.

Siguiendo recomendaciones de la EULAR<sup>45</sup> y de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)<sup>11</sup>, en el proyecto RELESSER se ha establecido la justificación para constituir el registro, su factibilidad y se han planteado las preguntas de investigación que se pretenden responder con la fase transversal del mismo, con objetivos bien definidos. Se ha estimado el tamaño muestral analizando los posibles factores de confusión. La población incluida es étnicamente homogénea y el registro tiene una aceptable representatividad (validez externa). A pesar de utilizar una muestra de procedencia hospitalaria, es esperable que una gran mayoría de los pacientes diagnosticados de LES de nuestro país haya sido valorado en alguna ocasión en un centro hospitalario, lo que minimiza sesgos de selección por tipo de centro sanitario. La mayoría de los pacientes se encuentran en seguimiento activo, por lo que entendemos que los datos obtenidos reflejan aceptablemente la realidad clínica actual del LES en España. El tamaño muestral alcanzado, junto con la inclusión final de al menos el 70% de los pacientes identificados en las bases de datos administrativas o clínicas de la gran mayoría de los centros participantes incrementa su validez externa.

Se ha establecido un núcleo mínimo de variables esenciales que deben recogerse y se ha definido claramente cada variable, mediante el recurso a definiciones estandarizadas, de amplia implantación a nivel internacional, al estar ligadas en su mayoría a índices de actividad y daño de uso habitual en investigación. Se ha dispuesto la aplicación para maximizar la homogeneidad y minimizar errores de interpretación y se ha entrenado a los participantes, con lo que se garantiza un alto nivel de calidad de los datos de RELESSER-T<sup>46</sup>.

RELESSER-T ha incluido finalmente un total de 4.024 casos de LES, convirtiéndose en la mayor cohorte europea reunida hasta el momento. Este número es muy superior al tamaño de la muestra necesario para capturar suficientes casos de manifestaciones poco frecuentes, facilitando su caracterización precisa y

posibilitando el análisis de subgrupos, especialmente pertinente en una enfermedad tan heterogénea como el LES.

RELESSER-T contiene información actualizada y exhaustiva sobre el LES, con datos inéditos como puede ser la prevalencia de enfermedad refractaria, actividad y gravedad o «carga» de enfermedad, el índice de comorbilidad de Charlson o el gran número de manifestaciones inhabituales no recogidas previamente en grandes cohortes de pacientes con LES. Permitirá además el estudio de eventos poco frecuentes y graves, de las complicaciones infecciosas y de la comorbilidad cardiovascular en nuestro entorno. RELESSER-T se constituye, pues, como una poderosa herramienta para la investigación clínica multicéntrica, bien a partir de datos ya recogidos bien recabando información adicional con el propósito de responder a nuevas preguntas de investigación<sup>12,47</sup>.

El registro puede estar afecto de determinados sesgos de selección relacionados con el método de elección de centros, con especialistas interesados en la investigación clínica en LES. Es posible que los enfermos de los centros interesados en participar sean más graves o estén mejor estudiados. También pueden existir diferencias en la derivación a las consultas de reumatología en función de distintos factores como, por ejemplo, el nivel asistencial o la presencia de determinadas manifestaciones órgano-específicas, que motiven la derivación a otras especialidades. Pero la magnitud de la muestra, el elevado número de centros participantes y su amplia distribución geográfica así como las características de los centros participantes, minimizan los sesgos de selección.

Otra limitación podría estribar en el seguimiento incompleto, desde el comienzo de la enfermedad, en consultas de reumatología, en parte originado por el retraso en el diagnóstico. Sin embargo, interpretamos que el período de ausencia de seguimiento por un servicio de reumatología al inicio de la enfermedad ha resultado relativamente breve, por lo que consideramos que la pérdida de información es probablemente poco relevante.

No obstante, la principal y más obvia limitación de RELESSER-T es su carácter retrospectivo, atemperada por un porcentaje bajo de valores perdidos, a pesar del elevado número de variables. Las limitaciones inherentes a los estudios basados en este tipo de registros son bien conocidas, incluyendo una mayor frecuencia de errores de medición y la restricción de información disponible sobre posibles variables de confusión.

El presente estudio muestra algunos datos descriptivos básicos, muy preliminares, de RELESSER-T. Están en marcha análisis específicos sobre actividad, enfermedad refractaria, daño, comorbilidad, mortalidad, infección y LES renal. RELESSER-T permitirá además un análisis comparativo entre LESd y LESi, así como estudiar diferencias raciales (caucásicos e hispánicos) o peculiaridades de los pacientes varones o con comienzo después de los 50 años, entre otros subgrupos potenciales, todos ellos con suficiente número de pacientes como para poder obtener conclusiones fiables. En un futuro, a partir del RELESSER-T se crearán cohortes prospectivas de pacientes con LES con seguimiento protocolizado, donde se tratará de confirmar asociaciones de diferentes variables con daño, mortalidad y otras medidas robustas de desenlace establecidas en los análisis multivariantes de la fase transversal del registro, explorando su carácter predictivo.

## Conclusiones

1. RELESSER-T representa el mayor registro europeo de pacientes con LES constituido hasta la fecha, disponiendo de abundante y detallada información, altamente fiable y actualizada, aún en proceso de análisis, sobre manifestaciones frecuentes e infrecuentes del LES, grado de actividad, daño, comorbilidad y tratamientos habitualmente utilizados en condiciones de práctica clínica real.

2. RELESSER constituye una herramienta poderosa de cara a la investigación clínica multicéntrica en LES y sus peculiaridades en el sur de Europa.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Financiación

GSK, Roche, UCB, Novartis.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A Loreto Carmona, por sus sabios consejos y aportaciones metodológicas; a Sabina Pérez, por su contribución en aspectos estadísticos; a Juan Manuel Barrio por su trabajo informático esencial para el desarrollo de la plataforma, y a todo personal de la SER que ha participado de un modo u otro en el proyecto.

### Anexo 1. Investigadores colaboradores del RELESSER-T

Inmaculada de la Torre Ortega (Hospital Gregorio Marañón, Madrid). Esther Rodríguez-Almaraz (Hospital Doce de Octubre, Madrid). Esteban Salas Heredia, Gregorio Santos Soler, José Carlos Rosas Gómez de Salazar, Carlos Santos Ramírez y José M. Senabre Gallego (Hospital de Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante). Paloma Vela Casasempere, Mariano Andrés Collado y José Antonio Bernal (Hospital General de Alicante). Mónica Ibáñez Barcelo, Imaculada Ros Vilamajó, Antonio Juan Mas y Claudia Murillo (Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca). Vicente Torrente Segarra (Hospital Moisés Broggi/Hospital General Hospitalet, Hospitalet de Llobregat). Ivan Castellví Barranco (Hospital Comarcal de L'Alt Penedés, Barcelona). Javier Narváez García (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat). Alejandro Olivé Marqués y Emma García Melchor (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona). Joan Calvet Fontova, María García Manrique, Carlos Galisteo Lencastre y Mireia Moreno Martínez-Losa (Hospital Parc Taulí, Sabadell) Raúl Menor Almagro (Hospital Jerez de La Frontera). Ricardo Blanco Alonso, Víctor Martínez Taboada, Miguel A. González-Gay Mantecón, Inés Pérez Martín y M. del Carmen Bejerano (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander). Ignacio Villa Blanco, Begoña Moreira, Elena Aurrecochea y Teresa Ruiz Jimeno (Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria). Ángeles Aguirre Zamorano (Hospital Reina Sofía, Córdoba). Mercedes Freire González (Hospital Juan Canalejo, A Coruña). César Magro y Enrique Raya Álvarez (Hospital San Cecilio, Granada). Celia Erasquin Arruabarrena y M. Ángeles Acosta Mérida (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria). Esther Uriarte Isacelaya, Cesar A. Egües Dubuc y Jorge Cancio Fanlo (Hospital de Donosti, San Sebastián). Elvira Díez Álvarez, Carlos Vitovi y Alejandra López

Robles (Hospital de León). Tomás Vázquez Rodríguez (Hospital Lucus Augusti, Lugo). Antonio Fernández-Nebro, M<sup>ª</sup> Victoria Irigoyen Oyarzábal, M<sup>ª</sup> Ángeles Belmonte López y Carmen M<sup>ª</sup> Romero Barco (Hospital Carlos Haya, Málaga). Juan Antonio Martínez López y Olga Sánchez Pernaute (Fundación Jiménez Díaz, Madrid). Eva Tornero Muriel y Txaro G<sup>ª</sup> de Vicuña Pinedo (Hospital de la Princesa, Madrid). Marta Valero Expósito, Paloma García de la Peña, Silvia Rodríguez Rubio y Jorge J. González Martín (Hospital Univ. Madrid Norte Sanchinarro, Madrid). Ana Pérez Gómez, Cristina Bohorquez, Atusa Morasat Hajkhan, Ana I. Turrión Nieves y Ana Sánchez Atrio (Hospital Príncipe de Asturias, Madrid). José Luis Andreu Sánchez, Lucía Silva Fernández y Mónica Fdez. de Castro (Hospital Puerta de Hierro, Madrid). Antonio Zea Mendoza, Ana J. Lois Iglesias, Aline Lucice Boteanu y M<sup>ª</sup> Luz Gamir Gamir (Hospital Ramón y Cajal, Madrid). Patricia Richi Alberti y Santiago Muñoz Fernández (Hospital Infanta Sofía, Madrid). Gema Bonilla Hernán (Hospital La Paz, Madrid). María Rosario Oliva y Carlos Marras Fdez. Cid (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia). Concepción Fito Manteca, Claudia Stoye N del P y Loreto Horcada Rubio (Complejo Hospitalario de Navarra). M<sup>ª</sup> Teresa Otón Sánchez, Iñigo Hernández Rodríguez y Coral Mouriño Rodríguez (Hospital Meixoeiro, Vigo). Carlos A. Montilla Morales y Ruth López González (Hospital Clínico Univ. de Salamanca). Blanca Hernández Cruz, Federico Navarro Sarabia y Francisco J. Toyos Sáenz de Miera (Hospital Virgen Macarena, Sevilla). José Luis Marengo de la Fuente, Julia Uceda Montañés, Raquel Hernández Sánchez y Rosalía Martínez Pérez (Hospital de Valme, Sevilla). Beatriz Rodríguez Lozano y Marian Gantes Mora (Hospital Univ. de Canarias, Tenerife). Eduardo Úcar Angulo, M<sup>ª</sup> Esther Ruiz Lucea y Olaia Fernández Berrizbeitia (Hospital de Basurto, Bilbao). Luis López Domínguez (Hospital de Cruces, Barakaldo, Bilbao). Juan J. Alegre Sancho, Isabel de La Morena Barrio y Elia Valls (Hospital Dr. Peset, Valencia). Ángela Pecondón Español y Javier Manero Ruiz (Hospital Miguel Servet, Zaragoza). Jesús Ibáñez Ruán (Clínica POVISA, Vigo). Manuel Rodríguez Gómez y Rafael B. Melero González (Hospital de Orense). Víctor E. Quevedo Vila (Hospital de Monforte de Lemos, Lugo). Sergio Machín, José A. Hernández Beriain y Javier Nóvoa (Hospital Insular de Gran Canaria). Lucía Silva Fernández (Hospital de Guadalajara).

### Bibliografía

- Bertoli M, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. En: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, editores. Systemic lupus erythematosus, a companion to rheumatology. 1st ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier Ed; 2007. p. 1-18.
- Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Merck, Sharp & Dore Ed; 2001.
- Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, the EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a nation-wide study. Ann Rheum Dis. 2001;60:1040-5.
- McElhone K. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15:633-43.
- Rúa-Figueroa I, Erausquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. Semin Fund Esp Reumatol. 2008;09:219-34.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54:2550-7.
- Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, Julian L, Trupin L, Hersh AO, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;59:1788-95.
- Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. J Rheumatol. 1999;26:504-7.
- Uribe AG, McGwin Jr G, Reveille JD, Alarcón GS. What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. Nurture) cohort? Where are we heading? Autoimmun Rev. 2004;3:321-9.
- Kremer JM, Gibofsky A, Greenberg JD. The role of drug and disease registries in rheumatic disease epidemiology. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:123-30.
- Gliklich RE, Dreyer NA, Matchar D, Samsa G. Duke Evidence-based Practice Center. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. AHRQ Pub. 2007;1-219.

12. Lu LJ, Wallace DJ, Navarra SV, Weisman MH. Lupus registries: Evolution and challenges. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:224-45.
13. Villa-Blanco I, Calvo-Alén J. Utilizing registries in systemic lupus erythematosus clinical research. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:353-60.
14. Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: The University of Toronto lupus clinic experience. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:211-21.
15. Calvo-Alén J, Reveille JD, Rodríguez-Valverde V, McGwin Jr G, Baethge BA, Friedman AW, et al. Clinical, immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry. *Lupus.* 2003;12:377-85.
16. Calvo-Alén J, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS. Effect of ethnicity on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2005;32:962-3.
17. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: Ethnic and disease heterogeneity among Hispanics. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:1-17.
18. Alarcón GS, McGwin Jr G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus.* 2002;11:95-101.
19. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Cohen PL, et al. Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus.* 2002;11:161-7.
20. Petri M. Lupus in Baltimore: Evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus.* 2005;14:970-3.
21. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al., The Aspreva Lupus Management Study. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1103-12.
22. Bertias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al., Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195-205.
23. Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosas JC, et al. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1998;7:159-63.
24. López-Longo FJ, Carol N, Almoguera MI, Olazarán J, Alonso-Farto JC, Ortega A, et al. Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythematosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. *Lupus.* 2003;12:813-9.
25. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1993;72:113-24.
26. Rúa-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erasquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: A 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1136-9.
27. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, Rúa-Figueroa I. Efficacy and safety of non-biologic immunosuppressants in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22035> [Epub ahead of print].
28. Pego-Reigosa JM, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus: Pharmacological developments and recommendations for a therapeutic strategy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:31-41.
29. Swaak AJ, van de Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al., Study group on incomplete SLE and SLE with disease duration longer than 10 years. Incomplete lupus erythematosus: Results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Rheumatology (Oxford).* 2001;40:89-94.
30. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
31. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
32. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: A disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:657-60.
33. Symmons DPM, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison PJ, et al. Development of a computerised index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1988;69:927-37.
34. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index. A reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3300-5.
35. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363-9.
36. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550-8.
37. Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Rothfield N. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1993;2:119-23.
38. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol.* 1992;45:613-9.
39. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
40. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol.* 1989;16:328-34.
41. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [consultado 6 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>
42. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Guía Internacional de la Bioética. [consultado 6 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.bioeticas.net/leg/001.htm>
43. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado 1999; núm. 298, p. 43088-99.
44. Lim SS, Drenkard C, McCune WJ, Helmick CG, Gordon C, Deguire P, et al. Population-based lupus registries: advancing our epidemiologic understanding. *Arthritis Rheum.* 2009;15:1462-6.
45. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1596-602.
46. Gómez de la Cámara A, Ciruelo Monge E, de la Cruz Bértolo J, Serrano Díaz JM, Pato Cour E, Gómez-Reino Carnota JJ. The loss of reliability in data extraction from clinical histories: The source of the flaws and the usefulness of training. *Med Clin (Barc).* 1997;108:377-81.
47. Mayes MD, Giannini EH, Pachman LM, Buyon JP, Fleckman P. Connective tissue disease registries. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1556-9.

# Juvenile, adult and late-onset systemic lupus erythematosus: A long-term follow-up study from a geographic and ethnically homogeneous population

J. Martínez-Barrio<sup>1</sup>, J.G. Ovalles-Bonilla<sup>1</sup>, F.J. López-Longo<sup>1,2</sup>, C.M. González<sup>1</sup>, M. Montoro<sup>1</sup>, L. Valor<sup>1</sup>, L.P. Martínez<sup>1</sup>, J.C. Nieto<sup>1</sup>, M.C. Hinojosa<sup>1</sup>, N. Bello<sup>1</sup>, I. Monteagudo<sup>3</sup>, E. Naredo<sup>1</sup>, L. Carreño<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Gregorio Marañón General Hospital, Madrid, Spain;

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain;

<sup>3</sup>Unit of Paediatric Rheumatology, Gregorio Marañón General Hospital, Madrid, Spain.

---

## Abstract

### Objectives

*This paper aims to identify clinical and serological differences, damage accrual and mortality, in juvenile, adult and late-onset SLE.*

---

### Methods

*We conducted our study with patients fulfilling SLE classification criteria taken from the Hospital Gregorio Marañón Autoimmune Systemic Rheumatic Diseases' Registry (1986 to 2012). Clinical characteristics, laboratory data and therapies used during the course of the disease were analysed with patients divided into 3 groups: juvenile-onset ( $\leq 18$  years), adult-onset (19–50) and late onset ( $> 50$  years).*

---

### Results

*Four hundred and forty-five patients were included. Renal disease and cutaneous manifestations were more frequent in the juvenile-onset group at disease onset. During follow-up, juvenile-onset group presented a higher incidence of renal disease, malar rash, Raynaud's phenomenon, cutaneous vasculitis, and neuropsychiatric manifestations than the other two groups. Arthritis and lymphopenia were more frequent in the adult-onset group. Arterial hypertension and neoplasm were more frequent in the late-onset group. Low serum complement, anti-dsDNA, anti-U1RNP and anti-Sm antibodies were more common in the juvenile-onset group. Patients with late-onset SLE had more damage accrual. Thirty-seven patients (8.3%) died during the study. All-cause mortality was significantly higher in the late-onset group. Age at disease onset  $> 50$  years was an independent risk factor for damage accrual (OR, 2.2; 95%CI, 1.1–4.6;  $p=0.029$ ) and mortality (OR, 2.6; 95%CI, 1.1–6.3;  $p=0.03$ ).*

---

### Conclusion

*We found significant differences in clinical and serological profiles between juvenile, adult and late-onset SLE. The most significant of which was a higher prevalence of neuropsychiatric and renal complications as well as different autoantibody signatures for the juvenile-onset group.*

---

### Key words

systemic lupus erythematosus, age of onset, clinical profile, immunological profile, damage accrual, mortality

Julia Martínez-Barrio, MD\*  
 Juan G. Ovalles-Bonilla, MD\*  
 Francisco J. López-Longo, MD, PhD\*  
 Carlos M. González, MD, PhD  
 María Montoro, MD  
 Larissa Valor, MD, PhD  
 Lina P. Martínez, MD  
 Juan C. Nieto, MD  
 Michelle C. Hinojosa, MD  
 Natalia Bello, MD  
 Indalecio Monteagudo, MD  
 Esperanza Naredo, MD, PhD  
 Luis Carreño, MD, PhD

\*These authors made an equal contribution to this study.

Please address correspondence to:  
 Julia Martínez-Barrio,  
 Department of Rheumatology,  
 Gregorio Marañón General Hospital,  
 C/Doctor Esquerdo 46,  
 28007 Madrid, Spain.  
 E-mail: juliamartinezbarrio@gmail.com

Received on August 29, 2014; accepted in revised form on March 23, 2015.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2015.

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a wide range of clinical manifestations. Symptoms can appear during childhood, adulthood or late in life and may vary depending on the age at onset (1). Several authors have shown that the expression and severity of the disease are related to age of onset (2-17). Independent comparative studies (6, 7, 10) support the hypothesis that SLE in children is more active than SLE in adult patients, with a higher frequency of renal involvement, neuropsychiatric manifestations and anti-dsDNA. In addition, the disease progresses with a more rapid damage accrual in children. Other authors report inconsistent results between cohorts (11, 13, 15), suggesting that late-onset SLE patients may have more damage accrual but similar clinical profiles when compared to younger patients. These discordant results may be due to genetic and environmental differences in the studied populations. As previously shown in cohorts such as LUMINA (Lupus in Minorities: Nature *versus* Nurture) (17-19), GLADEL (Grupo Latinoamericano de estudio del Lupus) (20) and others (21-23), there is a great variability in clinical manifestations and disease severity between different ethnic groups. Therefore, data from an ethnically homogeneous group may be able to elucidate more clearly disease manifestation. Previously (7), we showed that juvenile- and adult-onset lupus were clinically and immunologically different. In the present study, we aimed to identify clinical and serological differences in juvenile-, adult-onset and late-onset SLE. This study was carried out within a large, ethnically homogeneous group which is, to the best of our knowledge, one of the largest monocentre cohorts described.

## Methods

All patients fulfilling at least 4 of the American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for SLE (24) between 1986 and 2012 were included in the "Autoimmune Systemic Rheumatic Diseases Registry" of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón Rheumatology Depart-

ment, a registry of 2406 patients diagnosed with autoimmune rheumatic diseases. Our register comprises data gathered on a large number of patients of a similar ethnic, geographic and socioeconomic background who underwent common treatment protocols. One of the main purposes of the registry is to determine the frequency of SLE manifestations and their relationship with the main autoantibodies in our environment, with particular attention to manifestations at disease onset, cardiovascular and infectious complications, malignancies and adverse effects of the different treatments used.

For this study, we included patients from the registry who fulfilled the following criteria: SLE diagnosis (24), Caucasian race and having had at least 10-years of disease duration prior to 2012, the end of the study period.

Data were collected prospectively from 1986 to 2012 including patient demographics, clinical symptoms, co-morbidities, cardiovascular risk factors, serological laboratory data and management characteristics of the patients according to a pre-defined protocol at onset and during the course of the disease. The clinical protocol remained the same throughout the whole observation period. All patients underwent a clinical assessment every 4 months as inpatients or outpatients. Institutional Review Board approval was obtained before the study began.

The clinical variables recorded were as follows:

1. characteristics at disease onset (first SLE-related symptoms or signs presented at diagnosis or during the first year of the disease);
2. characteristics during the course of the disease (data still present or appearance after 1 year of the disease);
3. systemic autoimmune diseases in first- and second-degree relatives including SLE, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, polymyositis, Sjögren's syndrome and primary antiphospholipid syndrome;
4. cumulative manifestations and therapies during the course of the disease (NSAIDs, antimalarials, steroids, immunosuppressive therapy and anti-coagulants).

Competing interests: none declared.

Patients were considered to have had a SLE manifestation when symptoms or signs defined by classification (24), damage criteria of SLE (25, 26) or activity criteria (27, 28) or text-book definitions (29, 30) appeared. Antiphospholipid syndrome (APS) was defined by the Sydney criteria (31) and Sjögren's syndrome was considered present as defined by European criteria (32).

An infection that requires hospitalisation was defined as severe. No specific protocol was used to rule out neoplasm in every patient, screening for specific malignancies was applied based on current recommendations at that time. Complete blood count, biochemistry with liver and kidney profile, urine sediment, complement and immunoglobulin levels and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA) were performed at each visit. Serum samples were tested, at least twice, for the presence of other autoantibodies at disease onset or during evolution. If tests resulted both positive or both negative, a third test was performed only in the event of new disease symptoms.

Non-organ-specific autoantibodies were investigated using indirect immunofluorescence (titers >1:80), which was performed according to standard procedures on cryostat sections of rat tissues (kidney, liver, and stomach) and in cultured HEp-2 cells (Mardx Diagnostics, Carlsbad, CA, USA) using a fluorescein-conjugated from rabbit to human (DAKO, Copenhagen, Denmark). Titers of antibodies to dsDNA were measured using radioimmunoassay (Anti-dsDNA kit IM77, Kodak Clinical Diagnostics Ltd, Amersham, UK); levels higher than 20 IU/ml indicated a positive result. Rheumatoid factor (>20 IU/ml) was measured using nephelometry (Beckman, Fullerton, CA, USA). Sera were also studied for anti-dsDNA, anticardiolipin, anti-nRNP, anti-Sm, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The inter-test variability determined between local laboratories during the study period was <5%. The ELISA methods could simultaneously detect IgG, IgM, and IgA (Rheuma ELISA TM System, Whittaker Bioproducts, Walkersville

Maryland, USA) or IgG only (EIA gen Combi 4 kit, IFCI Clonesystems SpA, Casalecchio Di Reno, Bologna, Italy). Sera were diluted at 1:100. The optical density (OD) values were the arithmetic means of the OD 450 nm values obtained for each sample tested in duplicate. The cut-off was defined as a mean value of 90 normal controls plus a 3-fold standard deviation. The average intra- and inter-plate coefficients of variation were less than 5%.

Index organ damage was scored using the Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI) (25, 26). The last index scored was used for this analysis.

Patients were divided into 3 groups in line with age boundaries previously used (7, 8, 10): juvenile onset ( $\leq 18$  years); adult onset (19–50 years); and late onset (>50 years).

#### Statistical analysis

Data were analysed using SPSS software, version 19 (SPSS, Chicago, IL, USA). Results were expressed as mean $\pm$ SD for continuous variables and as frequencies (percentages) for binary and categorical variables. Clinical and laboratory findings from the 3 groups were compared using the chi-square test and a 1-way analysis of variance was applied for normally distributed quantitative variables; otherwise, the Kruskal-Wallis test was used. Damage accrual was defined as an SDI  $\geq 1$  and reported as a percentage and mean $\pm$ SD value. The association between variables at diagnosis and during the disease course with accrual damage or mortality were assessed using bivariate analysis. The strongest independent predictor variables were identified by logistic regression analysis, using variables derived from bivariate analysis. The best-fit model was determined using the Enter method.

## Results

### Demographic features and clinical features at disease onset

A total of 501 SLE patients were recruited from 1986 to 2012, but only 445 (89%) completed more than 10 years of disease duration by 2012 (Table I shows

classical ACR manifestations and other frequent disease features). The ratio of female to male patients differed significantly between the 3 groups (juvenile-onset, 6.1:1; adult-onset, 8.9:1; and late-onset, 3.5:1). Differences in family history of autoimmune diseases did not reach statistical significance between groups, although a higher frequency was observed in the juvenile-onset group than in the adult-onset and late-onset groups (16.3%, 10.5%, and 5.2%, respectively,  $p > 0.05$ ). Mean disease duration was significantly longer in the juvenile-onset group than in the late-onset group. Renal disease and cutaneous manifestations were more frequent in the juvenile-onset group at disease onset (17.4%,  $p = 0.023$  and 39.1%,  $p < 0.001$ , respectively).

### Clinical and laboratory features during follow-up

There were no significant differences in the number of patient visits or testing carried out on each study group (data not shown). Sjögren's syndrome tended to be more frequent in the late-onset group but differences were not statistically significant (0%; 4.3% and 5.2%,  $p > 0.05$ ).

During the follow-up (Table I), the juvenile-onset group continued to have a higher frequency of renal disease (63%,  $p < 0.001$ ). A total of 126 renal biopsies were performed at disease onset or during evolution based on clinical criteria, 9 biopsies were inconclusive, histological nephritis subtypes using World Health Organisation (WHO) classification (33) are described in Table 2. Malar rash (52.2%,  $p < 0.001$ ), Raynaud's phenomenon (42.2%,  $p = 0.008$ ), cutaneous vasculitis (32.6%,  $p = 0.006$ ), and neuropsychiatric manifestations (40.2%,  $p = 0.044$ ) were more common in the juvenile-onset group than in the other two groups. Arthritis and lymphopenia were more frequent in the adult-onset group than in the other groups (92%,  $p = 0.031$  and 51.4%,  $p = 0.005$ , respectively). Arterial hypertension and malignancy were more frequent in the late-onset group (40.3%,  $p = 0.48$  and 11.7%,  $p = 0.01$ , respectively). The most common malignancy seen was uterine cervical cancer

**Table I.** Demographic and clinical characteristics of SLE patients with juvenile, adult or late-onset disease.

	Juvenile Onset (≤18 years) (n=92)	Adult Onset (19-50 years) (n=276)	Late Onset (>50 years) (n=77)	p-value
Sex, female (%)	79 (85.8)	248 (89.8)	60 (77.9)	0.021
Age, years, mean (range)	12.9 (7-18)	31.9 (19-50)	61.2 (51-86)	<0.001
Disease duration, mean±SD	13.2 ± 8.8	12.6 ± 8.6	10.0 ± 7.5	0.028
<i>At disease onset</i>				
Renal manifestations (%)	16 (17.4)	23 (8.3)	5 (6.5)	0.023
Cutaneous manifestations (%)	36 (39.1)	93 (33.7)	8 (10.4)	<0.001
<i>During evolution of disease</i>				
Malar rash (%)	48 (52.2)	130 (47.1)	17 (22.1)	<0.001
Discoid rash (%)	17 (18.5)	44 (15.9)	7 (9.1)	0.212
Photosensitivity (%)	40 (43.5)	147 (53.3)	31 (40.3)	0.065
Oral ulcers (%)	41 (44.6)	128 (46.4)	31 (40.3)	0.632
Arthritis (%)	78 (84.8)	254 (92.0)	64 (83.1)	0.031
Serositis (%)	26 (28.3)	88 (31.9)	27 (35.1)	0.635
Renal disorder (%)	58 (63.0)	124 (44.9)	22 (28.6)	<0.001
Neuropsychiatric manifestations (%)	37 (40.2)	75 (27.2)	20 (26.0)	0.044
Raynaud's phenomenon (%)	39 (42.4)	82 (29.7)	16 (20.8)	0.008
Antiphospholipid syndrome (%)	11 (12.0)	59 (21.4)	14 (18.2)	0.133
Cutaneous vasculitis (%)	30 (32.6)	56 (20.3)	10 (13.0)	0.006
Hypertension (%)	35 (38.0)	77 (27.9)	31 (40.3)	0.048
Neoplasm (%)	2 (2.20)	13 (4.7)	9 (11.7)	0.017
Damage accrual, SDI ≥1 (%)	63 (68.5)	176 (63.8)	61 (79.2)	0.037
SDI, mean±SD	1.86 ± 2.2	1.67 ± 2.0	2.47 ± 2.5	0.019
Mortality (%)	7 (7.6)	17 (6.2)	13 (16.9)	0.009

SLE: systemic lupus erythematosus; SDI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

**Table II.** Laboratory tests characteristics of SLE patients with juvenile, adult or late-onset disease.

	Tested	Juvenile Onset (≤18 years) (n=92) n (%)	Adult Onset (19-50 years) (n=276) n (%)	Late Onset (>50 years) (n=77) n (%)	p-value
Renal Biopsy (WHO classification)	126	46 (36.5)	67 (53.2)	13 (10.3)	<0.001
Class I	6	2 (4.3)	4 (6)	0 (0)	N/A
Class II	9	4 (8.7)	4 (6)	1 (7.7)	N/A
Class III	15	9 (19.6)	5 (7.4)	1 (7.7)	N/A
Class IV	61	24 (52.2)	33 (49.2)	4 (30.8)	0.387
Class V	26	6 (13)	16 (23.9)	4 (30.8)	0.239
Anaemia	445	57 (62)	156 (56.5)	38 (49.4)	0.258
Leucopenia	445	51 (55.4)	142 (51.4)	30 (39)	0.079
Lymphopenia	445	27 (29.3)	134 (48.6)	31 (40.3)	0.005
Thrombocytopenia	445	22 (23.9)	62 (22.5)	13 (16.9)	0.496
Low serum complement	432	80 (87)	220 (81.2)	40 (58)	<0.001
Increased immunoglobulin	445	38 (56.2)	155 (56.2)	37 (48.1)	0.037
ANA	445	92 (100)	269 (97.5)	71 (92.2)	N/A
Anti-dsDNA	431	75 (82.4)	198 (72.8)	37 (54.4)	<0.001
Anticardiolipin	347	35 (49.3)	127 (55.7)	29 (60.4)	0.461
Lupus anticoagulant	134	14 (46.7)	32 (34.8)	4 (33.3)	0.483
Rheumatoid factor	418	27 (30.7)	100 (38.6)	34 (47.9)	0.086
ELISA anti-U1RNP	412	41 (46.1)	84 (32.4)	19 (29.7)	0.042
ELISA anti-Sm	412	23 (25.8)	42 (16.2)	7 (10.9)	0.039
ELISA anti-SSA/Ro	421	29 (32.6)	110 (41.8)	27 (39.1)	0.304
ELISA anti-SSB/La	421	12 (13.5)	44 (16.7)	16 (23.2)	0.266

SLE: systemic lupus erythematosus; WHO: World Health Organisation; N/A: not applicable; ANA: anti-nuclear antibodies; dsDNA: double strand DNA; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

followed by nephro-urological, lymphoma, breast and skin cancer (8, 3, 3, 2 and 2 cases, respectively) we also observed 6 isolated cases of other solid neoplasms.

No significant differences were found between the three groups when examining secondary antiphospholipid syndrome and severe infections ( $p>0.05$ ). Treatments administered were similar in the three groups, both, used standard drugs (*i.e.* NSAIDs, antimalarials, glucocorticoids, immunosuppressive and anticoagulant agents) and dosages; cumulative doses were not collected in the registry.

Low serum complement (87%,  $p<0.001$ ), anti-dsDNA (82.4%,  $p<0.001$ ), anti-U1RNP (46.1%,  $p=0.042$ ) and anti-Sm antibodies (25.8%,  $p=0.039$ ) were more common in the juvenile-onset group. Table II provides a complete summary of complementary tests. Increased immunoglobulin levels were less common in the late-onset than in juvenile-onset SLE patients (48.1%,  $p=0.037$ ).

#### Disease damage accrual and mortality

The mean SDI score at the end of the follow-up period was 2 (SD 2.23) in the total group. Three hundred patients (67.4%) had a SDI ≥1. Based on the mean SDI scores, patients with late-onset SLE had more damage than patients in the other 2 groups (2.47,  $p=0.019$ ) (Table I). Thirty-seven patients (8.3%) died during the study. Main causes of death were cardiovascular disease and infections. All-cause mortality was significantly higher in the late-onset group than in the juvenile- and adult-onset groups (16.9%, 7.6% and 6.2% respectively,  $p=0.009$ ) (Table I).

When the whole cohort was examined based on the presence of damage accrual, a significant association was found for hypertension, Raynaud's phenomenon, fever, cutaneous vasculitis, antiphospholipid syndrome, anaemia, thrombocytopenia, age at disease onset >50 years, male sex, and anti-dsDNA at the univariate analysis (Table III). A longer disease course and the presence of anti-SSA/Ro and anti-SSB/La were related to a lower frequency of damage accrual (Table III). Neither medication

nor other co-morbidities were identified as predictors of SLE outcome. A multivariate logistic regression model revealed hypertension (OR, 4.7; 95%CI 2.6–8.6;  $p < 0.001$ ), cutaneous vasculitis (OR, 3; 95%CI 1.6–5.9;  $p = 0.001$ ), thrombocytopenia (OR, 2.3; 95%CI 1.2–4.4;  $p = 0.01$ ), Raynaud's phenomenon (OR, 2; 95%CI 1.2–3.5;  $p < 0.009$ ), and age at disease onset  $> 50$  years (OR, 2.2; 95%CI 1.1–4.6;  $p < 0.029$ ) to be independent risk factors for damage accrual.

Univariate analysis revealed a higher probability of mortality for male and patients with age at disease onset  $> 50$  years, SDI  $\geq 1$ , anticardiolipin IgG, neoplasm, antiphospholipid syndrome, serositis and neuropsychiatric, haematologic, hypertension, pulmonary and musculoskeletal manifestations (Table IV). The multivariate analysis revealed the independent predictors of mortality to be musculoskeletal manifestations (OR, 2.4; 95%CI 1.1–5.4;  $p = 0.03$ ), damage accrual (OR, 12; 95%CI 1.6–92;  $p = 0.01$ ) and age at onset  $> 50$  years (OR, 2.6; 95%CI 1.1–6.3;  $p = 0.03$ ).

In the multivariate analysis no disease manifestations at onset were found to be an independent risk factor for damage accrual nor mortality.

A sub-analysis (data not shown) of damage accrual based on year of disease onset (dividing by periods of 5 years) demonstrated that patients enrolled in the registry before 1996 had a higher SDI ( $p < 0.001$ ) that patients enrolled after 1996. No significant differences were observed regarding mortality.

## Discussion

In an effort to try to identify clinical and serological characteristics which may be associated with juvenile, adult and late onset SLE, we conducted a study of 445 SLE patients over a 25-year period and found significant clinical and immunological features which may be characteristic of each group. Juvenile-, adult- and late-onset SLE groups have been previously compared in the literature (2–17) in attempts to identify the main clinical and immunological features that characterise each age group. Contradictory findings may be due to different age cut-off parameters or pos-

**Table III.** Univariate and multivariate analysis of clinical and laboratory features related to damage accrual.

	SDI=0 (%)	SDI $\geq 1$ (%)	OR (95%CI)	p-value
Age at onset ( $> 50$ years)*	11.0	20.4	2.1 (1.1–3.7)	0.010
Male sex	8.3	15.3	2.0 (1.0–3.9)	0.040
Disease duration, mean $\pm$ SD	13.8 $\pm$ 8.9	9.2 $\pm$ 6.5	0.93 (0.9–0.95)	$< 0.001$
Features during disease evolution				
Hypertension*	11.7	42.0	5.4 (3.1–9.5)	$< 0.001$
Raynaud's phenomenon*	21.4	35.3	2.0 (1.3–3.2)	0.003
Fever	26.9	39.7	1.8 (1.1–2.7)	0.009
Cutaneous vasculitis*	10.3	27.0	3.2 (1.8–5.8)	$< 0.001$
Anemia	44.8	62.0	2.0 (1.3–3.0)	0.001
Antiphospholipid syndrome	7.6	24.3	3.9 (2.0–7.6)	$< 0.001$
Thrombocytopenia*	14.5	25.3	2.0 (1.1–3.4)	0.010
ELISA anti-SSA/Ro	50.7	34.0	0.5 (0.3–0.8)	0.001
ELISA anti-SSB/La	26.5	12.6	0.4 (0.2–0.7)	0.001
Anti-dsDNA	62.9	76.4	1.9 (1.2–2.9)	0.004

SDI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; dsDNA: double strand DNA; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay. \*Independent risk factors for damage accrual in the multivariate analysis, OR and 95%CI are shown in the results section.

**Table IV.** Univariate and multivariate analysis of clinical and laboratory features related to mortality.

	Dead (%)	Alive (%)	OR (95%CI)	p-value
Serositis	48	30	2.2 (1.1–4.3)	0.022
Neuropsychiatric manifestations	46	28	2.1 (1.1–4.3)	0.024
Haematologic disorder	94	79	4.6 (1.1–19.8)	0.030
Hypertension	51	30	2.4 (1.2–4.7)	0.009
Pulmonary manifestations	56	34	2.5 (1.2–5.0)	0.005
Musculoskeletal manifestations*	43	19	3.1 (1.5–6.2)	0.001
Neoplasms	16	4	4.1 (1.5–11.3)	0.002
Antiphospholipid syndrome	35	17	2.6 (1.3–5.4)	0.008
Anticardiolipin IgG	65	45	2.1 (1.0–4.4)	0.043
Age at onset ( $> 50$ years)*	35	16	2.9 (1.4–6.0)	0.003
Male sex	27	12	2.7 (1.2–6.0)	0.008
SDI $\geq 1$ *	97.3	65	19.4 (2.6–143.1)	10.004

SDI: Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index. \*Independent risk factors for mortality in the multivariate analysis, OR and 95%CI are shown in the results section.

sibly comparing separately juvenile-onset (6, 7, 10, 12, 14, 17, 34–40) and late-onset (2–5, 11, 13, 15, 41–43) SLE with the remaining SLE patients; as well as variability in clinical manifestations between different ethnic groups (2–8, 44, 45). A mono-ethnic study of this nature should be able to lend support or otherwise to known disease characteristics.

Our study brought up many results, we will attempt to describe these results in terms of relative clinical significance. We found a significantly higher incidence of renal (both at disease onset and during follow-up) and neuropsychiatric complications in juvenile-

onset SLE. Additionally, malar rash, mucocutaneous involvement, renal involvement and increased anti-dsDNA were found to be more common in juvenile-onset SLE than in adult or late onset. This is consistent with two large meta-analyses by Livingston *et al.* (12) which directly compared childhood-onset with adult-onset patients to determine differences in clinical manifestations, auto-antibody profiles and damage accrual (38). Our study lends support to the hypothesis that SLE is more active in children. On the other hand, our results were at variance with the Livingston *et al.* studies which indicated a higher frequency of thrombo-

cytopenia, haemolytic anaemia, fever, lymphadenopathy, anticardiolipin antibodies and less rheumatoid factor in the juvenile-onset group. We also found a greater frequency of anti-U1RNP and anti-Sm antibodies in juvenile-onset compared to later-onset groups.

In line with previous studies (3, 5, 9), we found arthritis and lymphopenia to be more frequent in patients experiencing disease onset between 18 and 50.

Perhaps also of primary clinical significance, we found that, at onset, the clinical profile of the late-onset group revealed a lower frequency of cutaneous manifestations. Similar results were published for Spanish (46), Brazilian (3), and Chinese (47) populations. Since skin manifestations play a key role (6) in diagnosis, this may lead to potential mis-diagnosis or diagnostic delay (9). As previously reported (4, 48), we found late-onset lupus to be an independent predictor of damage accrual and mortality. The higher prevalence of co-morbid conditions and greater SDI index score in the late onset group can be attributed to ageing and greater exposure to traditional cardiovascular risk factors (3, 4, 11, 43). Many authors (42, 46, 47) argue that late-onset SLE is a milder variant of the disease, probably due to immunosenescence, whereas this was not confirmed in our results or results from other populations that showed greater SDI organ damage and mortality rates (3, 4, 49). Disease duration, on the other hand, was not an independent risk factor for damage accrual and mortality in our study, which differ to findings by Stoll *et al.* (50). The inverse association between disease duration and damage accrual that contradicts previous reports could be explained by the shorter disease duration observed in the late onset group, the same group that showed a higher SDI compared against the other two groups.

Associating certain disease manifestations, auto-antibody profile and other serological phenomena to different SLE age of onset populations may enable us to better understand disease behavior and its subsequent treatment. Research has been done previously but results remain disparate probably

owing to the diversity of the studied populations. For example, Hispanics with a strong Amerindian background seem to have more aggressive SLE manifestations than observed in Spaniards (3, 39). Additionally, the frequency of clinical manifestations and auto-antibodies differed significantly among ethnicities (18, 20, 51-53). The strength of our study is that specific disease characteristics and immunology can be better observed through an ethnically homogeneous patient group. Some limitations, however, should be noted. A fundamental potential weakness of all observational studies is that some findings could be due to confounding or bias effects. We were not able to determine disease activity, cumulative doses or clinical response to treatment due to registry limitations. Also, the fact that most patients were recruited before 2000 suggests that these patients were not exposed to current standards of treatment and this may have affected the development of organ damage. A sample selection bias is expected, since patients are from a single tertiary centre. As patients were evaluated by different physicians, an interobserver variability in the patients' management may be expected, however, the data collection process was strictly standardised among the staff members during the whole study period.

### Conclusion

In summary, we found significant differences in clinical and serological profiles between juvenile, adult and late-onset SLE. Juvenile-onset patients showed a higher frequency of renal and neuropsychiatric manifestations and more frequently developed anti-dsDNA, anti-U1RNP and anti-Sm antibodies. Adult patients developed arthritis and lymphopenia more frequently. Late-onset patient had significantly fewer cutaneous manifestations, higher damage accrual and mortality.

### Acknowledgements

We are very grateful to Dr Margarita Rodríguez-Mahou and Dr Joaquin Navarro from the Immunology Department for their technical contributions.

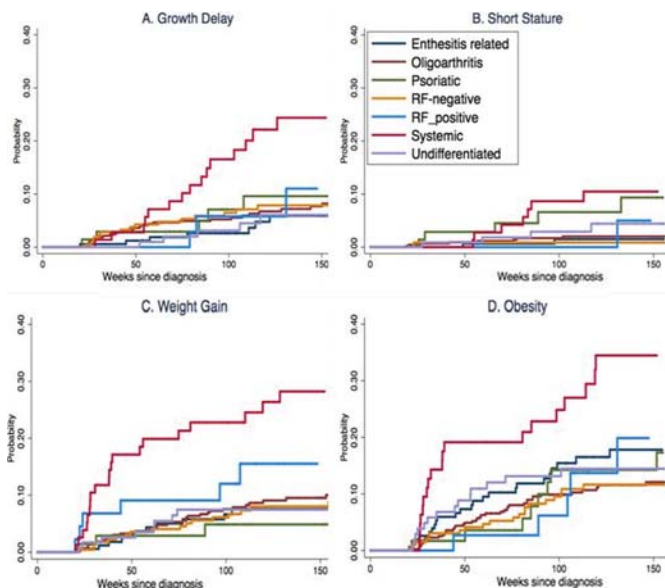
### References

1. AMADOR-PATARROYO MJ, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ A, MONTOYA-ORTIZ G: How does age at onset influence the outcome of autoimmune diseases? *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 2517-30.
2. ACHOUR A, MANKAI A, THABET Y *et al.*: Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1225-9.
3. APPENZELLER S, PEREIRA DA, COSTALLAT LT: Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus* 2008; 17: 1023-8.
4. BERTOLI AM, ALARCON GS, CALVO-ALEN J *et al.*: Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1580-7.
5. BODDAERT J, HUONG DL, AMOURA Z, WECHSLER B, GODEAU P, PIETTE JC: Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 348-59.
6. BRUNNER HI, GLADMAN DD, IBANEZ D, UROWITZ MD, SILVERMAN ED: Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 556-62.
7. CARRENO L, LOPEZ-LONGO FJ, MONTEAGUDO I *et al.*: Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 287-92.
8. COSTALLAT LT, COIMBRA AM: Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 603-7.
9. FONT J, PALLARES L, CERVERA R *et al.*: Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 702-5.
10. HOFFMAN IE, LAUWERYS BR, DE KEYSER F *et al.*: Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 412-5.
11. LALANI S, POPE J, DE LEON F, PESCHKEN C, MEMBERS OF CA NFOL: Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol* 2010; 37: 38-44.
12. LIVINGSTON B, BONNER A, POPE J: Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011; 20: 1345-55.
13. PADOVAN M, GOVONI M, CASTELLINO G, RIZZO N, FOTINIDI M, TROTTA F: Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut-off ages. *Rheumatol Int* 2007; 27: 735-41.
14. RAMIREZ GOMEZ LA, URIBE URIBE O, OSIO URIBE O *et al.*: Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17: 596-604.
15. SAYARLIOGLU M, CEFLE A, KAMALI S *et al.*: Characteristics of patients with late onset systemic lupus erythematosus in Turkey. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 183-7.

16. TUCKER LB, MENON S, SCHALLER JG, ISENBERG DA: Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 866-72.
17. TUCKER LB, URIBE AG, FERNANDEZ M *et al.*: Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008; 17: 314-22.
18. CALVO-ALEN J, VILA LM, REVEILLE JD, ALARCON GS: Effect of ethnicity on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005; 32: 962-3; author reply 3.
19. URIBE AG, MCGWIN G, JR., REVEILLE JD, ALARCON GS: What have we learned from a 10-year experience with the LUMINA (Lupus in Minorities; Nature vs. nurture) cohort? Where are we heading? *Autoimmun Rev* 2004; 3: 321-9.
20. PONS-ESTEL BA, CATOGGIO LJ, CARDIEL MH *et al.*: The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine* (Baltimore) 2004; 83: 1-17.
21. ALARCON GS, MCGWIN G, JR., PETRI M *et al.*: Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002; 11: 95-101.
22. COOPER GS, PARKS CG, TREADWELL EL *et al.*: Differences by race, sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastern United States. *Lupus* 2002; 11: 161-7.
23. PETRI M: Lupus in Baltimore: evidence-based 'clinical pearls' from the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2005; 14: 970-3.
24. HOCHBERG MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
25. GLADMAN D, GINZLER E, GOLDSMITH C *et al.*: The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.
26. GLADMAN DD, GOLDSMITH CH, UROWITZ MB *et al.*: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000; 27: 373-6.
27. HAWKER G, GABRIEL S, BOMBARDIER C, GOLDSMITH C, CARON D, GLADMAN D: A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 657-60.
28. YEE CS, FAREWELL V, ISENBERG DA *et al.*: Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3300-5.
29. KHAMASHTA M: [Systemic lupus erythematosus]. 3<sup>rd</sup> Spanish ed. Barcelona: Caduceo Multimedia 2009. 568 p.
30. EDWORTHY S: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: HARRIS ED JR BR, FIRESTEIN GS, GENOVESE MC, SERGENT JS, RUDDY S, SLEDGE CB (Eds.) *Kelley's Textbook of Rheumatology. II*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1201-24.
31. MIYAKIS S, LOCKSHIN MD, ATSUMI T *et al.*: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
32. VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R *et al.*: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
33. CHURG J: Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease. Tokio: Igaku-Shoin; 1982.
34. FONT J, CERVERA R, ESPINOSA G *et al.*: Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456-9.
35. HERSH AO, TRUPIN L, YAZDANY J *et al.*: Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2010; 62: 1152-9.
36. HERSH AO, VON SCHEVEN E, YAZDANY J *et al.*: Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 13-20.
37. LENG RX, ZHU QQ, PAN HF, FENG JB, TAO JH, YE DQ: Juvenile and adult-onset systemic lupus erythematosus: an ethnicity-based comparison. *Rheumatol Int* 2011; 31: 699-700.
38. LIVINGSTON B, BONNER A, POPE J: Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42: 271-80.
39. LOPEZ P, MOZO L, GUTIERREZ C, SUAREZ A: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12: 860-5.
40. SILVA CA, AVCIN T, BRUNNER HI: Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012; 64: 1787-93.
41. KOH ET, BOEY ML: Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheumatol* 1994; 21: 1463-7.
42. PU SJ, LUO SF, WU YJ, CHENG HS, HO HH: The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000; 9: 96-100.
43. TOMIC-LUCIC A, PETROVIC R, RADAK-PEROVIC M *et al.*: Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1053-8.
44. AL HAMZI H, ALHAYMOUNI B, AL SHAIKH A, AL-MAYOUF SM: Outcome of adult Saudi patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 984-8.
45. LUKIC A, LUKIC IK, MALCIC I *et al.*: Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Croatia: demographic, clinical and laboratory features, and factors influencing time to diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 803-12.
46. FORMIGA F, MOGA I, PAC M, MITJAVILA F, RIVERA A, PUJOL R: Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus* 1999; 8: 462-5.
47. HO CT, MOK CC, LAU CS, WONG RW: Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 437-40.
48. REVEILLE JD, BARTOLUCCI A, ALARCON GS: Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 37-48.
49. MAK SK, LAM EK, WONG AK: Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus* 1998; 7: 23-8.
50. STOLL T, SUTCLIFFE N, MACH J, KLAGHOFER R, ISENBERG DA: Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus—a 5-yr prospective study. *Rheumatology* (Oxford) 2004; 43: 1039-44.
51. JURENCAK R, FRITZLER M, TYRRELL P, HIRAKI L, BENSELER S, SILVERMAN E: Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol* 2009; 36: 416-21.
52. LEVY DM, PESCHKEN CA, TUCKER LB *et al.*: Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2013; 65: 152-60.
53. PESCHKEN CA, KATZ SJ, SILVERMAN E *et al.*: The 1000 Canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol* 2009; 36: 1200-8.

index (BMI). Locally weighted scatter plot smoothing was used to display mean Z-score trajectories. Growth delay meant a decrease of 1.0 height Z-scores or more from the child's baseline. Short stature meant a height below the 2.5th percentile for age and sex. Weight gain meant an increase of 1.0 BMI Z-scores or more from the child's baseline. Obesity meant a BMI above the 95th percentile for age and sex. The cumulative incidence of growth delay, short stature, weight gain and obesity was estimated with Kaplan Meier survival methods. The impact of disease activity and corticosteroid use on Z-scores was estimated with mixed effects models.

**Results:** Median age at diagnosis was 9.5 years (IQR 4, 13) and 64% were female. Median follow-up was 35.5 months (23, 49). Mean height Z-scores remained stable in children with enthesitis related, oligoarthritis and undifferentiated JIA. They decreased markedly in systemic JIA (from +0.2 to -0.3). In other categories, they decreased mildly during the first year and recovered afterwards. Mean BMI Z-scores increased in children with systemic JIA and RF-positive polyarthritis, decreased slightly in psoriatic arthritis and remained stable in other categories. At enrolment, the prevalence of short stature was 2.5% and the prevalence of obesity was 16%. The cumulative incidences of new-onset growth delay, short stature, weight gain and obesity within 3 years of diagnosis were 8.9% (95% CI 7.1-11.0), 3.1% (2.1-4.4%), 10.4% (8.6-12.6) and 10.5% (8.6-12.9), respectively. These were higher in systemic JIA (Figure) at 24.4% (15.3-37.5), 10.5% (5.1-20.8), 28.2% (19.1-40.5) and 34.7% (23.2-49.9), respectively. Systemic corticosteroids were prescribed for 85.5% of children with systemic JIA. One mg/kg of prednisone corresponded to a mean height decrease of 0.48 Z-scores (0.29-0.68) and a mean BMI increase of 0.45 Z-scores (0.25-0.65). After adjusting for prednisone dose, an increase of 1 cm in the physician global assessment of disease activity corresponded to a mean decrease of BMI of 0.023 Z-scores (0.006-0.039), with no effect on height ( $p=0.42$ ).



**Conclusions:** The impact on growth and weight gain was marked in children with systemic JIA and those who received systemic corticosteroids. For most other children, growth and weight gain were similar to what is seen in the general population.

**Disclosure of Interest:** None declared

**DOI:** 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2400

#### SAT0508 PREVALENCE OF UVEITIS AND RELATED SECONDARY COMPLICATIONS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

J. Klotsche<sup>1</sup>, K. Minden<sup>1,2</sup>, S. Schenck<sup>1</sup>, M. Niewerth<sup>1</sup>, T. Hospach<sup>3</sup>, J.-P. Haas<sup>4</sup>, R. Berendes<sup>5</sup>, G. Ganser<sup>6</sup>, A. Heiligenhaus<sup>7</sup>, C. Tappeiner<sup>7,8,9</sup>.  
<sup>1</sup>Deutsches Rheumaforschungszentrum; <sup>2</sup>Children's University Hospital, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin; <sup>3</sup>Pediatric Rheumatology, Olga Hospital, Stuttgart; <sup>4</sup>Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen; <sup>5</sup>Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderrheumatologie, Landshut; <sup>6</sup>St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sendenhorst; <sup>7</sup>Department of Ophthalmology at St. Franziskus Hospital, Muenster, Germany; <sup>8</sup>Department of Ophthalmology, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>9</sup>Deutsches Rheuma Forschungszentrum, Berlin, Germany

**Background:** Uveitis is one of the most threatening complications in juvenile idiopathic arthritis (JIA). It occurs in approximately 10% of all JIA patients. Whether the frequency of uveitis in JIA has decreased over time as a result of the widespread use of immunosuppressive substances, is still an open question. Few data on the occurrence of JIA-associated uveitis and related secondary complications are available from population-based studies.

**Objectives:** To determine the change in uveitis prevalence and related secondary complications in patients with JIA between 2002 and 2013.

**Methods:** Data source for this study was the National Paediatric Rheumatological Database (NPRD). Uveitis onset, disease characteristics and details on treatment were provided by rheumatologists once a year. Ophthalmologists reported about uveitis characteristics such as eye involvement, uveitis activity and eye complications in detail in a specific uveitis add-on module. Data from the years 2002 to 2013 were used to determine the annual prevalence of uveitis and frequency of secondary complications. Two-level random effect models were used for investigating the change between 2002 and 2013.

**Results:** A total of 60 centers included 18,555 JIA patients, which were recorded in the NPRD between 2002 and 2013. The mean age of the patients was 11.4±4.6 years, their mean disease duration 4.4±3.7 years. 66.9% were female and 51.7% ANA positive. Patients' mean age at arthritis onset was 6.9±4.5 years. In a multivariable regression analysis, the following risk factors for uveitis were identified: oligoarthritis (OR=4.21,  $p<0.001$ ), and ANA positivity (OR=2.61,  $p<0.001$ ), a higher disease activity measured by the cJADAS-10 (OR=1.02,  $p=0.001$ ), whereas higher age at JIA onset was negatively associated with the onset of uveitis (OR=0.90,  $p<0.001$ ). Treatment rates with conventional and biological DMARDs increased during the observation period (csDMARD: 39.8% to 47.2%, bDMARD: 3.3% to 21.8%). Uveitis prevalence significantly decreased from 2002 to 2013 (13.0% to 11.6%, OR =0.98,  $p<0.015$ ). The prevalence of secondary uveitis complications also significantly decreased between 2002 and 2013 (33.6% to 23.9%, OR=0.94,  $p<0.001$ ). Among the complications, the most common complications were posterior synechiae (2002: 40.6%; 2013: 46.7%), cataract (2002: 40.6%; 2013: 29.3%) and band keratopathy (2002: 42.2%; 2013: 13.3%). The percentage of patients with inactive uveitis significantly increased from 30.6% in 2002 to 65.3% in 2013 (OR=1.15,  $p<0.001$ ). Visual acuity of the worse eye also improved over time, in fact a relevant visual loss of <20/50 was found in 36.7% of uveitis cases in 2002 compared to 8.0% in 2013.

**Conclusions:** Uveitis prevalence and the frequency of secondary complications significantly decreased between 2002 and 2013. Both were correlated with a more frequent use of DMARDs.

**Acknowledgements:** The study was supported by a grant from Pfizer Pharma GmbH Germany (Forschungsförderung Rheumatologie). The national pediatric database is financially supported by the Children's Arthritis Foundation (Kinder-Rheumastiftung).

**Disclosure of Interest:** J. Klotsche: None declared, K. Minden: None declared, S. Schenck: None declared, M. Niewerth: None declared, T. Hospach Speakers bureau: Pfizer, Abbvie, J.-P. Haas: None declared, R. Berendes: None declared, G. Ganser Grant/research support from: Abbott, Actelion, Pfizer, A. Heiligenhaus Grant/research support from: AbbVie, Pfizer, Novartis, and Deutsche Forschungsgemeinschaft, and has received study fees from AbbVie, Alimera Sciences, Allergan, Santen, and XOMA., C. Tappeiner Grant/research support from: Swiss Foundation for Grants in Biology and Medicine (SFGBM), Swiss National Science Foundation (SNSF) and Novartis.

**DOI:** 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5115

#### SAT0509 CLINICAL AND SEROLOGICAL PROFILE OF CHILDREN WITH POSITIVE SSA-RO/SSB-LA ANTIBODIES

J.G. Ovalles-Bonilla<sup>1,2</sup>, J.C. Nieto<sup>2</sup>, J. Martinez-Barrio<sup>1</sup>, F.J. Lopez-Longo<sup>1</sup>, I. Janta<sup>1</sup>, E. Naredo<sup>1</sup>, C.M. Gonzalez<sup>1</sup>, M.C. Hinojosa<sup>1</sup>, N. Bello<sup>1</sup>, B. Serrano<sup>1</sup>, C. Mata-Martinez<sup>1</sup>, R. Gonzalez<sup>1</sup>, C. Saenz<sup>1</sup>, I. Monteagudo<sup>2</sup>, D. Hernandez<sup>1</sup>, L. Valor<sup>1</sup>, L. Carreño<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Rheumatology; <sup>2</sup>Pediatric Rheumatology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

**Background:** Several studies have shown the relationship between anti-SSA-Ro/SSB-La antibodies and Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Sjögren Syndrome (SS) and other autoimmune diseases in adult population. However, the expression of these autoantibodies and clinical correlation in juvenile patients is poorly described.

**Objectives:** To characterize the clinical and serological profile and primary rheumatic diseases in pediatric patients with positive anti-SSA-Ro and/or anti-SSB-La antibodies.

**Methods:** The data was obtained from a long term prospective cohort of patients under age 18 diagnosed with rheumatic diseases in a tertiary hospital in Spain. Demographic, clinical, and laboratory data were collected from 1986 to 2010. Patients were divided into 2 groups: anti-SSA-Ro/SSB-La positive and anti-SSA-Ro/SSB-La negative.

**Results:** A total of 187 patients were tested for anti Extractable Nuclear Antigens (ENA), with a following mean time of 11 years. Mean age at disease onset was 12.6 years and 77% were female. Fifty-four (28.9%) anti-SSA-Ro/SSB-La positive subjects were compared against 133 (71.1%) anti-SSA-Ro/SSB-La negative subjects. Among positive cases, 13 (24.1%) patients were double-positive for anti-SSA-Ro and anti-SSB-La, 51 (94.4%) were positive for anti-SSA-Ro and 3 (5.5%) were single-positive for anti-SSB-La. The anti-SSA-Ro/SSB-La antibodies were found less frequently ( $p=0.003$ ) in the overlapping syndromes, and more frequently in SLE ( $p=0.007$ ). In addition rheumatoid factor ( $p<0.001$ ), anti-Sm ( $p<0.001$ ) and anti-RNP ( $p<0.001$ ) were frequently co-expressed with anti-SSA-Ro/SSB-La antibodies. Finally the anti-SSA-Ro/SSB-La positive group presented more hematological and skin manifestations than the negative group ( $p<0.05$ ).

**Conclusions:** Similarly to adults, we observed a relationship between anti-SSA-

CLINICAL AND SEROLOGICAL PROFILE OF CHILDREN WITH POSITIVE SSA-RO/SSB-LA ANTIBODIES			
FEATURES	Anti-SSA-Ro/SSB-La (+) N=54 (%)	Anti-SSA-Ro/SSB-La (-) N=133 (%)	P
Age at Disease Onset (Sd, Range)	12.6 (4.4, 1-17)	12.4 (4.4, 1-17)	0.76
Sex	47 (87)	98 (73.7)	0.05
Systemic Lupus Erythematosus	41 (75.6)	71 (53.4)	0.007
Overlapping Syndromes	16 (14.8)	58 (38.3)	0.003
Polymyositis	2 (3.7)	8 (6)	N/A
Primary Sjögren Syndrome	2 (3.7)	2 (1.5)	N/A
Mixed Connective Tissue Disease	1 (1.9)	1 (0.8)	N/A
ANTIBODIES			
Rheumatoid Factor	20 (39.2)	19 (14.5)	<0.001
Anti-DNA	35 (71.4)	58 (51.8)	0.02
Anti-Sm	15 (30)	12 (9.6)	<0.001
Anti-RNP	20 (48.8)	20 (25.0)	<0.001
CLINICAL FEATURES			
Inflammatory Fever	18 (33)	34 (25.6)	0.28
Arthralgias	39 (72.2)	98 (73.7)	0.84
Arthritis	33 (61.1)	71 (53.4)	0.33
Malar Rash	25 (46.3)	39 (29.3)	0.02
Photosensitivity	23 (42.6)	36 (27.1)	0.03
Pleurisy	9 (16.7)	19 (14.3)	0.68
Pericarditis	8 (14.8)	15 (11.3)	0.50
Cardiac Arrhythmias	3 (5.6)	3 (2.3)	0.25
Renal Manifestations	23 (42.6)	44 (33.1)	0.22
Hematologic Manifestations	40 (74.1)	73 (54.9)	0.01

Ro/SSB-La antibodies and SLE in pediatric patients. However a low proportion of childhood primary SS exists in our anti-SSA-Ro/SSB-La positive cases. This could be explained by underdiagnoses related to the atypical clinical presentation of SS in pediatric population. Single-positive anti-SSB-La patients are uncommon, the clinical significance of this serological result remains uncertain in children.

#### References:

[1] *Rheumatol Int* (2014) 34:1123–1127.

**Disclosure of Interest:** None declared

**DOI:** 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4474

#### SAT0510 ABATACEPT IN THE TREATMENT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ASSOCIATED WITH UVEITIS

L. Galstian, E. Zholobova. *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation*

**Background:** The use of biological DMARDs have important role in the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated with uveitis.

**Objectives:** The aim of this prospective observation was to assess the effectiveness and safety of abatacept (ABA) in the treatment of JIA with uveitis in children with severe JIA and resistance to standard antirheumatic therapy.

**Methods:** Prior to ABA administration all children received immunosuppressive drugs: 17 children (100%) methotrexate (MTX) 10-15mg/m<sup>2</sup> of body surface per week, 8 children (47%) received Cyclosporine as monotherapy in 3 children and in combination with methotrexate – 5 patients, 3 children (17, 6%) received oral corticosteroids (CS), 17 children (100%) received topical treatment of uveitis. Among 17 patients with JIA and eye involvement included in the study, 9 children had oligo-articular JIA, 7 children – polyarticular, 1 patient had systemic disease. Study group included 13 girls and 4 boys. Mean age was 10,7±3,5 years, age of disease onset was 5,3±3,2years; mean disease duration before ABA administration was 4±3,5. Disease onset with initial joint damage was observed in 10 children, with eye involvement in 7 children. Prior to ABA administration most children had high (III) disease activity. Number of active joints was 11, 7±2, 8, mean ESR was 30, 0±12,32mm/h, CRP 2, 28±1,05mg/dl (ref. <0,8mg/dl). VAS physician was 73, 4±15, 0, VAS patient/parent was 68, 7±16, 2. Mean functional disability in patients before ABA administration was 2, 03±0, 48. All 17 patients had active uveitis at the moment of ABA administration. 9 (53%) patients had bilateral ocular involvement, 8 patients (47%) - unilateral.

**Results:** After 6 month of ABA therapy, humoral activity decreased in 10 patients (58, 9%). ESR and CRP also substantially decreased. ACRpedi-30 was achieved in 100, 0% patients, ACRpedi-50-in – 8 patients (47%), ACRpedi -70- in – 6 children (35, 3%). Uveitis remission was achieved in 22% eyes; 46% showed a significant reduction in inflammatory activity, 32% had no significant dynamics. After 12 month of ABA therapy, number of active joints decreased from 11, 7±2, 8 to 5, 63±1, 4. Mean ESR decreased from 30, 0±12, 32 mm/h to 10±4,6mm/h, CRP – from 2, 28±1, 05 mg/dl to 0±0, 31mg/dl, VAS physician decreased from 73, 4±15, 0 to 42, 4±13, 5, VAS patient/parent decreased from 68, 7±16, 2 to 30±16. ACRpedi-30 was achieved in 100, 0% patients, ACRpedi-50 in – 15 patients (88, 2%), ACRpedi-70in – 13 children (76, 5%). Regarding uveitis, 43% eyes had uveitis remission; 36% – sub active process. Flares were observed in 21% eyes.

**Conclusions:** Abatacept was effective in some patients with chronic JIA and uveitis. No severe bacterial or viral infections; cases of malignancies or tuberculosis were observed during observation.

#### References:

[1] Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372:383-91.

**Acknowledgements:** The staff of rheumatologic department of Pediatric Clinic of 1st Medical state University named after Sechenov

**Disclosure of Interest:** None declared

**DOI:** 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3254

#### SAT0511 PULMONARY ABNORMALITIES IN CHILDHOOD-ONSET SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

C.S. da Veiga<sup>1</sup>, D.S. Coutinho<sup>1</sup>, C.M.A. Nakaie<sup>1</sup>, L.M.A. Campos<sup>2</sup>, L. Suzuki<sup>3</sup>, C. Leone<sup>4</sup>, C.A. Silva<sup>2</sup>, J.C. Rodrigues<sup>1</sup>. <sup>1</sup>*Pediatric Pulmonology Unit; <sup>2</sup>Pediatric Rheumatology Unit; <sup>3</sup>Pediatric Radiology Unit; <sup>4</sup>Department of Maternal and Child Health, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo – SP, Brazil*

**Background:** Pulmonary abnormalities can occur in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) and affect both morbidity and mortality. The evaluation of cSLE patients by spirometry, carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and high-resolution computed chest tomography (HRCT) has been rarely reported. Furthermore, the concomitant evaluation of these pulmonary function tests with six-minute walk test (6MWT) and health related quality of life (HRQL) was not studied in pediatric lupus population.

**Objectives:** To analyze the pulmonary function of cSLE patients and to identify possible correlations with the HRCT score, disease activity, disease cumulative damage and HRQL.

**Methods:** Fifty-three cSLE patients of our University Hospital were invited to participate in this study. Patients were excluded at screening if they had acute pulmonary disease or were unable to perform the pulmonary function tests. Thirteen were excluded: 6 patients due to refuse to participate and 7 were not able to do the tests properly. Therefore, 40 patients were enrolled. They underwent spirometry and plethysmography. At study entry, demographic, clinical features, disease activity, disease damage, 6MWT, DLCO and HRCT were assessed. HRQL assessment was determined by the Portuguese version of generic instrument Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL 4.0).

**Results:** The mean age was 14.1 years (range 7.4-17.9). Subclinical abnormalities were evident in 19/40 (47%) cSLE patients according to spirometry/DLCO. Forced expired volume in one second (FEV1%) was the parameter most affected in 30%. The abnormal HRCT was evidenced in 22/30 patients (73%) and with mild abnormalities in 43%. Signs of airway affection were found in 50%. Twelve patients were hospitalized due to cSLE-related pulmonary complications before the study began. Total lung capacity (TLC%), vital capacity (VC%), forced vital capacity (FVC%), and FEV1% were significantly lower in cSLE patients who had been previously hospitalized due to pulmonary involvement compared to patients who had never been hospitalized (p<0.05). The HRCT-score was correlated with FEV1/VC (r=-0.63; p=0.0002), FEV1 (r=-0.54; p=0.018), FEF<sub>25-75%</sub> (r=-0.67; p<0.0001), and resistance (r=+0.49; p=0.0056). DLCO was also correlated with disease duration (r=+0.4; p=0.01). No correlations were found between lung function parameters or HRCT-score and disease activity, cumulative damage, current dose of all immunosuppressive agents, 6MWT, HRQL and functional ability scores (p>0.05).

**Conclusions:** Almost half of patients with cSLE had subclinical abnormalities, regardless of the disease activity and disease cumulative damage. The positive correlation between duration of disease and DLCO was most likely related to improvement resulting from treatment. The cSLE-related pulmonary complications also determined functional damage.

**Disclosure of Interest:** C. da Veiga: None declared, D. Coutinho: None declared, C. M. Nakaie: None declared, L. M. Campos: None declared, L. Suzuki: None declared, C. Leone: None declared, C. Silva Grant/research support from: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 302724/2011-7 to CAS), Federico Foundation (to CAS) and by Núcleo de Apoio à Pesquisa "Saúde da Criança e do Adolescente" da USP (NAP-CriAd) to CAS., J. Rodrigues: None declared

**DOI:** 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3633

#### SAT0512 COMPARISON OF ASDAS ESR/ASDAS CRP WITH BASDAI AND CLINICAL DISEASE ACTIVITY IN ENTHESITIS RELATED ARTHRITIS

M. Agarwal, S. Sawhney. *Division of Pediatric Rheumatology, Sir Ganga Ram Hospital, New Delhi, India*

**Background:** BASDAI is a disease assessment tool that entirely depends upon patient/parent reporting and may not be able to capture the disease status when compared to clinical judgement. The cutoff range for high disease activity is 3.9 and those below this level though active do not fit into any group. Children often tend to overreport or under report and a more objective disease activity tool is warranted. ASDAS ESR and ASDAS CRP have been studied in adults but no such data in children from our country was available. Thus we intended to look for a more objective disease assessment tool for children with Enthesitis Related Arthritis and hence this pilot study was undertaken

**Objectives:** 1.) compare BASDAI with ASDAS ESR and ASDAS CRP 2.) To compare disease activity status clinically and with ASDAS ESR and ASDAS CRP

**Methods:** 200 consecutive BASDAI was collected on paper forms from all children diagnosed as Enthesitis related arthritis by ILAR classification who attended the pediatric rheumatology clinic. Patient global score and physician global scores were given and ASDAS ESR, ASDAS CRP were calculated using the ASDAS calculator available online

**Results:** 200 BASDAI forms were collected from 110 children (87 boys). At disease onset, 10 children had only axial involvement and 44 children had only peripheral disease whereas 53 had both axial and peripheral involvement. Only