





Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

Esclerosis sistèmica y enfermedad hepato-biliar:

**Estudio bidireccional de la relación entre la esclerosis sistèmica
y la enfermedad hepato-biliar**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor

Doctorando:

Begoña Marí Alfonso

Director

Dr. Carles Tolosa Vilella

Tutor

Dr. Vicent Fonollosa Plà



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorat de Medicina, Departament de Medicina

Barcelona, 2018

Carles Tolosa Vilella, Doctor en Medicina y Profesor asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y **Vicent Fonollosa Plà**, Decano de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado: “Esclerosis sistémica y enfermedad hepato-biliar: Estudio bidireccional de la relación entre la esclerosis sistémica y la enfermedad hepato-biliar” ha sido realizado por la licenciada **Begoña Marí Alfonso** bajo su dirección y reúne todos los requisitos científicos y formales para proceder a su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

Y para que conste a todos los efectos oportunos, firman el presente certificado en Barcelona a 25 de julio de 2018.

Fdo. Carles Tolosa Vilella

Fdo. Vicent Fonollosa Plà

A Luis

I. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a todas las personas que, de forma directa o indirecta, han hecho posible esta tesis doctoral, desde el momento en que empezó a gestarse hasta su finalización.

Sin duda, mi principal agradecimiento debe ser para el Dr. Carles Tolosa Vilella, no sólo por la oportunidad que me brindó, sino también por su confianza y apoyo constantes. Sólo su implicación y compromiso personal la han hecho posible. Su trabajo y esfuerzo diarios, han sido un ejemplo para mí. Gracias por compartir conmigo tus inagotables conocimientos sobre una enfermedad tan compleja como la esclerosis sistémica.

A la Dra. Carmen Pilar Simeón y el Dr. Vicent Fonollosa, por toda la ayuda que me han ofrecido, siempre que ha sido necesario, así como por el liderazgo e impulso que dan en nuestro país al estudio y transmisión de conocimiento de la esclerodermia.

A todos los médicos miembros del registro RESCLE, por su ilusión y esfuerzo compartido en aportar la información necesaria para completar el trabajo de Tesis. A los miembros coordinadores del registro RESCLE y a SH Medical, en especial a Almudena Sánchez y a Salvador Ortiz, por su constante ayuda en la obtención y tratamiento de datos estadísticos.

Al equipo de Hepatología, que me proporcionó de manera desinteresada su cohorte de pacientes con colangitis biliar primaria.

Al Comité Institucional de Recerca i Innovació de la CSPT por concederme la beca que permitió iniciar este proyecto.

A la Dra. M^a José Amengual, que resolvió todas mis dudas sobre el complejo mundo de la inmunología, siempre con una gran sonrisa.

A los residentes Juan y Esther, que colaboraron en la presentación de los resultados, y a todos los residentes que de alguna forma han sufrido mis "recados imprescindibles" para culminar el trabajo.

A los médicos adjuntos del servicio de Medicina interna, con los que he tenido el privilegio de trabajar, en el pasado y en la actualidad, de los que sólo he recibido palabras de ánimo y confianza en mi trabajo. Entre ellos, un reconocimiento especial al Dr. Manuel Monteagudo, que tuvo la paciencia de

guiarme en mis primeros pasos en el mundo de la medicina y la investigación; a mis compañeras más queridas, Gemma y Ana, fundamentales para seguir avanzando siempre con buen ánimo; y, cómo no, al Dr. Joaquim Oristrell, jefe del servicio de Medicina Interna, que no dudó en darme el apoyo estratégico necesario para avanzar.

A Juan Carlos, Carla, Mar y José Antonio, por su ayuda incondicional y desinteresada, tanto en la elaboración de los trabajos como en su publicación.

En último lugar, y desde luego el más fundamental, a mi familia. Nunca podré agradecer ni compensar a mis padres el enorme esfuerzo que realizaron para que yo pudiese formar parte del mundo de la medicina. Agradecer a Luis, mi marido y compañero, que nunca ha dudado de mí. Siempre esforzándose todavía un poco más para que yo pudiese llegar. A mis hijos, Marina, Begoña y Javier, porque también ellos han participado en este trabajo, sin quererlo y con enorme paciencia. En especial a mi hija Marina, por ese esfuerzo extra en la elaboración de mi segunda publicación, ella ya sabe. Espero que este trabajo pueda ser un ejemplo para ellos en un futuro no tan lejano.

II. ÍNDICE

| | |
|---|----|
| I. AGRADECIMIENTOS..... | 7 |
| II. ÍNDICE..... | 9 |
| III. ABREVIATURAS | 13 |
| IV. LISTA DE FIGURAS | 17 |
| V. LISTA DE TABLAS..... | 19 |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 21 |
| 1.1. Esclerosis sistémica (ES)..... | 23 |
| 1.1.1. Epidemiología de la ES..... | 23 |
| 1.1.2. Bases genéticas de la ES | 24 |
| 1.1.3. Factores de riesgo compartidos: vínculos con otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)..... | 25 |
| 1.1.4. Etiopatogenia en la ES | 25 |
| 1.1.5. Componente inmune | 26 |
| 1.1.5.1. Anticuerpos anti-centrómero..... | 27 |
| 1.1.5.2. Anti-topoisomerasa I | 27 |
| 1.1.5.3. Anticuerpos anti-RNA polimerasa III | 27 |
| 1.1.5.4. Anticuerpos anti Th/To ribonucleoproteína | 28 |
| 1.1.5.5. Anticuerpos anti-U3RNP o anti-fibrilarina..... | 28 |
| 1.1.5.6. Anticuerpos anti-U1RNP | 28 |
| 1.1.5.7. Anticuerpos anti-PM/Scl..... | 29 |
| 1.1.5.8. Anticuerpos anti-Ku..... | 30 |
| 1.1.5.9. Anti-U11/U12..... | 30 |
| 1.1.6. Capilaroscopia ungueal microscópica..... | 30 |
| 1.1.7. Criterios de clasificación de la ES | 32 |
| 1.1.8. Manifestaciones clínicas en la ES..... | 39 |
| 1.1.8.1. Manifestaciones vasculares | 39 |
| 1.1.8.2. Manifestaciones fibróticas..... | 41 |
| 1.1.9. Pronóstico de la ES | 42 |
| 1.1.10. Tratamiento de la ES..... | 43 |
| 1.2. Disfunción hepato-biliar (DHB) en las EAS | 46 |
| 1.2.1. Etiopatogenia de la DHB en las EAS | 52 |

| | |
|---|-----|
| 1.2.2. Características clínicas de la DHB en las EAS | 52 |
| 1.2.3. Hallazgos histopatológicos en pacientes con EAS y DHB | 53 |
| 1.2.4. Toxicidad hepática relacionada con el tratamiento inmunosupresor | 53 |
| 1.2.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos | 53 |
| 1.2.4.2. Fármacos moduladores de la enfermedad (FAME) | 55 |
| 1.2.4.3. FAME biológicos | 56 |
| 1.2.4.3.1. Fármacos Anti factor de necrosis tumoral | 56 |
| 1.2.4.3.2. Rituximab | 56 |
| 1.2.4.4. Tratamiento de la HTP | 58 |
| 1.2.4.4.1. Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE) | 58 |
| 1.2.4.4.2. Riociguat | 58 |
| 1.2.4.4.3. Selexipag | 59 |
| 1.2.5. Enfermedades autoinmunes hepáticas primarias (EHAP) | 59 |
| 1.2.6. Colangitis biliar primaria | 62 |
| 1.2.7. Colangitis biliar primaria con AMA negativo | 63 |
| 1.2.8. Hiperplasia nodular regenerativa | 64 |
| 1.3. Enfermedad hepática asociada a la ES | 65 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 67 |
| 3. OBJETIVOS | 71 |
| 4. PUBLICACIONES | 75 |
| 4.1. ARTICULO 1 | 77 |
| 4.1.1. Material suplementario | 86 |
| 4.2. ARTICULO 2 | 93 |
| 5. DISCUSIÓN GENERAL | 101 |
| 6. CONCLUSIONES | 113 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 117 |
| ANEXO 1. Incidencia y prevalencia de la ES | 139 |
| ANEXO 2. Genes HLA asociados con la ES | 140 |
| ANEXO 3. Genes no HLA asociados con la ES | 141 |
| ANEXO 4. Características clínicas de la ES y los subtipos cutáneos | 143 |
| ANEXO 5. Afección gastrointestinal en la ES | 144 |
| ANEXO 6. Histopatología de la DHB en pacientes con EAS | 145 |
| ANEXO 7. Hepatotoxicidad asociados con fármacos inmunosupresores | 146 |

| | |
|--|-----|
| ANEXO 8. Efectos secundarios en el tratamiento de la HTA | 147 |
| ANEXO 9. Criterios diagnósticos de la hepatitis autoinmune según el grupo internacional de hepatitis (IAIH) | 148 |
| ANEXO 10. Tratamiento de las enfermedades hepáticas autoinmunes primarias | 149 |
| ANEXO 11. Autoanticuerpos frecuentes en las EHAP | 150 |
| ANEXO 12. Criterios diagnósticos de la colangitis biliar primaria..... | 151 |
| ANEXO 13. Causas asociadas a la hiperplasia nodular regenerativa | 152 |

III. ABREVIATURAS

| | | |
|---|-------------|--|
| A | AA | Autoanticuerpos |
| | AINE | Antiinflamatorios no esteroideos |
| | ACA | Anticuerpos anti-centrómero |
| | ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| | ALT | Enzima amino alanintransferasa |
| | Anti-topo I | Anticuerpos anti-topoisomerasa I |
| | Anti Th/To | Anti Th/To ribonucleoproteína |
| | AR | Artritis reumatoide |
| | ARE | Antagonistas del receptor de la endotelina |
| | AZA | Azatioprina |
| C | CBP | Colangitis biliar primaria |
| | CEP | Colangitis esclerosante primaria |
| | CH | Cirrosis hepática |
| | CPK | Enzima creatinin fosfoquinasa |
| | CRE | Crisis renal esclerodérmica |
| | CUM | Capilaroscopia ungueal microscópica |
| | CVF | Capacidad vital forzada |
| D | DHB | Disfunción hepato-biliar |
| | DM | Dermatomiositis |
| | DLCO | Capacidad de difusión alveolar |
| E | EA | Enfermedad autoinmune |
| | EAS | Enfermedad autoinmune sistémica |
| | EHNA | Esteatosis hepática no alcohólica |
| | EHAP | Enfermedad hepática autoinmune primaria |
| | EMTC | Enfermedad mixta del tejido conectivo |

| | | |
|---|-------|--|
| | EPI | Enfermedad pulmonar intersticial |
| | ES | Esclerosis sistémica |
| | EScl | ES cutánea limitada |
| | EScd | ES cutánea difusa |
| | ESsn | ES sine esclerodermia |
| | ETAI | Enfermedad tiroidea autoinmune |
| | EULAR | <i>European Ligue Against Rheumatism</i> |
| F | FA | Fosfatasa alcalina |
| | FR | Fenómeno de Raynaud |
| G | GI | Gastrointestinal |
| H | HAI | Hepatitis autoinmune |
| | HAP | Hipertensión arterial pulmonar |
| | HCA | Hepatitis crónica activa |
| | HLA | Antígeno leucocitario humano/complejo mayor de histocompatibilidad |
| | HNR | Hiperplasia nodular regenerativa |
| I | IH | Insuficiencia hepática |
| | IECAS | Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina |
| | IFI | Inmunofluorescencia indirecta |
| L | LES | Lupus eritematoso sistémico |
| M | MEH | Manifestaciones extrahepáticas |
| O | OAA | Osteoartritis del adulto |
| | OS | Síndrome de superposición |
| | OMS | <i>Organización mundial de la salud</i> |
| P | PM | Polimiositis |
| | preES | Pre Esclerosis sistémica |
| | PFR | Pruebas de función respiratoria |

| | | |
|---|-------|---|
| | PAPs | Presión de arteria pulmonar sistólica |
| R | RGE | Reflujo gastroesofágico |
| S | SSp | Síndrome de Sjögren primario |
| T | TFH | Test de función hepática |
| | TACAR | Tomografía axial computerizada de alta resolución |
| U | UD | Úlceras digitales |
| V | VHB | Virus hepatitis B |
| | VHC | Virus hepatitis C |

IV. LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Patrones de la capilaroscopia ungueal microscópica en la ES..... | 31 |
| Figura 2. Inmunidad hepática local innata y adaptativa. | 48 |
| Figura 3. La sinusoide hepática..... | 49 |
| Figura 4. Presentación del antígeno a las células T CD4 β | 50 |
| Figura 5. Tolerancia hepática.. | 51 |

V. LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Autoanticuerpos específicos en la ES | 29 |
| Tabla 2. Criterios preliminares para la ACR de clasificación de la ES, de 1980..... | 33 |
| Tabla 3. Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la ES, de 1988 | 34 |
| Tabla 4. Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la ES, de 2001 | 36 |
| Tabla 5. Criterios ACR/EULAR para la clasificación de la ES, de 2013 | 37 |
| Tabla 6. Clasificación de la ES en cuatro subtipos cutáneos | 38 |
| Tabla 7. Comparación de pautas y recomendaciones en el tratamiento de la ES | 44 |
| Tabla 8. Causas mas frecuentes de DHB en pacientes con EAS..... | 54 |
| Tabla 9. Factores de riesgo de hepatotoxicidad del metotrexate en pacientes con EAS y su prevención | 57 |
| Tabla 10. Prevalencia de enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes con enfermedad hepática autoinmune primaria | 61 |
| Tabla 11. Demographic and clinical characteristics of 924 limited cutaneous SSc patients, with and without hepatobiliary involvement | 86 |
| Tabla 12. Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 924 limited cutaneous SSc patients with and without hepatobiliary involvement..... | 87 |
| Tabla 13. Demographic and clinical characteristics of 166 SSc sine scleroderma patients, with and without hepatobiliary disease..... | 88 |
| Tabla 14. Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 166 SSc sine scleroderma patients with and without hepatobiliary involvement..... | 89 |
| Tabla 15. Demographic and clinical characteristics of 359 difuse cutaneous SSc SSc, with and without hepatobiliary involvement | 90 |
| Tabla 16. Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 359 difuse cutaneous SSc patients with and without hepatobiliary involvement..... | 91 |

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Esclerosis sistémica (ES)

La ES es una enfermedad autoinmune sistémica (EAS), crónica, caracterizada por la existencia de una alteración microvascular, la activación del sistema inmunológico, con producción de autoanticuerpos (AA), y el acúmulo de material colágeno en los tejidos, principalmente el aparato digestivo, respiratorio, renal y cardíaco (1). La expresividad clínica de la enfermedad es muy variable y, en consecuencia, la asociación de las diferentes afecciones y complicaciones condicionan en gran medida el curso clínico y el pronóstico de estos enfermos.

1.1.1. Epidemiología de la ES

Las cifras de incidencia y prevalencia de la ES han variado a lo largo de los años, con tasas más elevadas en las últimas décadas (2), como consecuencia de la aplicación de los recientes criterios de clasificación de la ES respecto de los criterios preliminares de clasificación de 1980 por la *American College of Rheumatology* (ACR) (1,3–5), la creación de bases de datos de pacientes, el diagnóstico de la ES en estadios más precoces y la mejoría en la supervivencia de la enfermedad (anexo 1).

En general, en el sur de Europa y el norte de América y Australia (2,6–10), se han notificado estimaciones más altas de prevalencia (276-443 por millón de habitantes) e incidencia (14-22 por millón de habitantes y año), respecto al norte de Europa y Japón, con tasas de prevalencia (150 por millón de habitantes) e incidencia (<10 por millón de habitantes y año) más bajas.

La relación varón/mujer difiere en los distintos estudios, pero, en todos ellos, hay un claro predominio femenino (11,12), especialmente marcado en el grupo de población más joven (3,8:1 frente 2,4:1). En estos estudios, también se observó que la incidencia aumenta con la edad y puede alcanzar los 31 casos por millón de habitantes y año entre los 45 y 64 años (6,11).

Estudios realizados en Estados Unidos han descrito que la tasa de incidencia de la ES es más elevada en la raza negra que en la raza blanca. Además, en este grupo poblacional existe un claro predominio del subtipo ES cutáneo difuso (EScd) y, en

consecuencia, la enfermedad se diagnostica a una edad más temprana que en la raza blanca (11).

La expresividad de los AA específicos de la ES también varía según la raza; en diversos estudios se ha observado un claro predominio de los anticuerpos anti-centrómero en la raza blanca, que contrasta con una proporción de anticuerpos antitopoisomerasa I similar en ambos grupos raciales (13).

1.1.2. Bases genéticas de la ES

La ES se engloba en el grupo de enfermedades genéticamente complejas en las que la interacción entre factores ambientales y genéticos dan lugar al desarrollo de la enfermedad. Diferentes estudios familiares y poblacionales sugieren que los factores genéticos desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la expresividad clínica de la ES. Aunque no existe un patrón hereditario claro, se han descrito algunas familias con agrupación de varios miembros afectados de ES (14), de manera que el riesgo relativo de desarrollar ES en los familiares de primer grado es 13-15 veces superior, en comparación con la población general. También se ha descrito una concordancia notable de AA entre ellos, en relación con la ascendencia del paciente (14,15).

El desarrollo de las plataformas de genotipado y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome wide association studies*) han permitido identificar las regiones del genoma/genes asociados a enfermedades complejas como la ES (NHGRI GWAS Catálogo de acceso 07/03/15 www.genome.gov/gwastudies) (16,17). Más recientemente, otra plataforma de genotipificación de alto rendimiento, el Immunochip, ha detectado dos nuevos procesos, la apoptosis y la autofagia, como importantes mecanismos para la enfermedad (18,19).

Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes (EA), los genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (HLA II) desempeñan un papel esencial en la patogénesis de la ES (18,20–22) (anexo 2). Otros genes localizados fuera de la región HLA, implicados en la regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, también contribuyen en la predisposición genética a esta patología, aunque de forma más modesta (anexo 3) (18,23,24).

1.1.3. Factores de riesgo compartidos: vínculos con otras enfermedades autoinmunes sistémicas

Desde una perspectiva biológica, las EA muestran una importante superposición de hallazgos clínicos e inmunológicos entre ellas. También desde el punto de vista genético, determinadas EA, incluida la ES, comparten un fondo genético, ligado a determinados genes, que predispone a compartir múltiples EA (18,23). Es lo que se conoce como el fenómeno de "coinmunidad" ó "poliautoinmunidad", esto es, la aparición simultánea de dos o más EA en el mismo individuo.

El complejo mecanismo involucrado en el desarrollo de múltiples EA en un mismo individuo y su efecto sobre el fenotipo clínico definitivo, se desconoce. Evidencias recientes han demostrado que es el medio ambiente, más que la genética, el factor que confiere un mayor riesgo de desarrollar una EA. En los estudios genéticos GWAS realizados en este sentido, la semejanza genética más prominente ha sido observada entre la ES y el lupus eritematoso sistémico (LES), que comparten el 77,78% de los marcadores genéticos. Destaca también que el 27,78% de los factores de riesgo de ES son comunes a la colangitis biliar primaria (CBP) (23).

Los estudios de prevalencia de poliautoinmunidad en la ES, son escasos y con resultados heterogéneos, que oscilan entre el 10.9% y el 43.9%. Del mismo modo, tampoco se conoce la prevalencia de cada una de las EA en pacientes con ES (25).

1.1.4. Etiopatogenia en la ES

Se considera que las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad son el resultado de tres procesos distintos derivados de: 1) las anomalías del sistema inmune innato y adaptativo, que conducen a la producción de AA y autoinmunidad mediada por células, 2) la proliferación de las células endoteliales y la vasculopatía fibroproliferativa de pequeños vasos, y 3) la disfunción de fibroblastos que conduce a un exceso de colágeno y otros componentes de la matriz y su acúmulo posterior en la piel, vasos sanguíneos y órganos internos. Los 3 componentes están interrelacionados, pero las características clínicas y patológicas de la enfermedad apuntan a que la lesión vascular y la activación

endotelial son el primer motor a partir del cual se suceden el resto de las alteraciones que constituyen el cuadro patogénico (26).

Los factores que originan la lesión vascular/endotelial inicial son poco conocidos y, una vez establecida la vasculopatía, tampoco se conocen con exactitud los mecanismos que intervienen en su desarrollo. Las lesiones vasculares afectan, por lo general, a la microcirculación y a las arteriolas, en las que se observa una necrosis capilar con proliferación y fibrosis de la íntima arteriolar, que ocasiona la oclusión de los vasos y la isquemia crónica progresiva de los tejidos implicados (27,28). La microangiopatía estructural inicial se ve agravada por un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, en favor de un fenotipo vasoespástico de los vasos afectados, y una profunda alteración en el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, partiendo de los pre-existentes (angiogénesis/vasculogénesis) (29).

El aumento de las moléculas de adhesión celular, el reclutamiento de células inflamatorias, la secreción de factores profibróticos (entre ellos la endotelina 1) y la proliferación de células del músculo liso vascular, finalmente inducen a la producción de matriz extracelular. La acumulación progresiva de matriz extracelular conduce al reemplazo generalizado, progresivo, de la arquitectura tisular normal por un tejido conjuntivo rígido y estresado mecánicamente.

La fibrosis constituye un rasgo distintivo de la enfermedad, determinante en la aparición de las principales manifestaciones clínicas y en la morbimortalidad asociadas a la ES. Conceptualmente, se considera un proceso irreversible, consecuencia última del daño tisular; sin embargo, diferentes modelos animales han sugerido que se trataría de un proceso dinámico y, por tanto, susceptible de responder a un tratamiento adecuado (30).

1.1.5. Componente inmune

Los AA son uno de los marcadores más importantes de la enfermedad, se detectan en más del 95% de los pacientes y se dirigen principalmente contra componentes específicos de la célula, como las proteínas del cinetocoro, las proteínas ribonucleares y las enzimas topoisomerasa y RNA polimerasa (31). El papel potencial de los AA en la patogenia y el daño tisular no está bien establecido pero su correlación con determinadas manifestaciones clínicas, como la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión

arterial pulmonar (HAP), hace que su determinación sea básica para establecer el pronóstico de la enfermedad, individualizando el seguimiento y tratamiento en cada uno de los pacientes con ES (tabla 1) (32).

1.1.5.1. Anticuerpos anti-centrómero (ACA)

Son los anticuerpos más frecuentemente objetivados en pacientes con ES (16-39%) y los únicos que presentan un patrón en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) específico, el centromérico. Los ACA están muy relacionados con el desarrollo de esclerosis cutánea limitada (EScl) y sólo se detectan en el 5% de EScl.

Los pacientes con ACA suelen ser mayores, mayoritariamente mujeres, con un fenómeno de Raynaud (FR) de larga evolución, seguido de esclerosis cutánea distal a codos y rodillas. Durante el curso de la enfermedad, con frecuencia desarrollan reflujo gastroesofágico (RGE), úlceras digitales (UD) y, tras años de evolución, puede aparecer calcinosis, dismotilidad esofágica y afección intestinal más grave. La EPI severa y la crisis renal esclerodérmica (CRE) son manifestaciones clínicas raras, aunque la HAP se objetiva en aproximadamente el 20% de los pacientes con ACA, no asociada a fibrosis pulmonar. Es destacable que los pacientes con ACA tienen un mayor riesgo de presentar CBP en algún momento de la enfermedad (32–34).

1.1.5.2. Anti-topoisomerasa I (anti-topo I)

Son los segundos en frecuencia (9-39%). En la IFI presentan un patrón nuclear moteado fino y con frecuencia con una zona acentuada positiva nucleolar. Se asocia al subtipo cutáneo EScl, mayor prevalencia de UD, afección músculo-esquelética, cardíaca y CRE, así como a una mayor frecuencia de EPI y trastorno restrictivo grave secundario. Del mismo modo se ha relacionado con una mayor mortalidad (35).

1.1.5.3. Anticuerpos anti-RNA polimerasa III (anti-RNA pol III)

Presentes en el 4-25% de los pacientes en función del área geográfica estudiada, principalmente en el subtipo EScl. Según los resultados de un reciente metanálisis la

prevalencia en Europa es del 9% (36). El antígeno diana es la RNA polimerasa III, aunque comúnmente estos anticuerpos también se asocian a anticuerpos frente anti-RNA polimerasa I y/o II. El patrón de IFI no es específico, predominando el nucleolar. Recientemente, se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de presentación sincrónica, especialmente en los 3 primeros años de seguimiento (37).

1.1.5.4. Anticuerpos anti Th/To ribonucleoproteína (Anti Th-To)

Descritos en el 1-7% de los pacientes con ES, predominantemente en el subtipo EScl. El patrón nucleolar de IFI es muy específico de la ES, aunque también pueden observarse en enfermedades hepáticas, cáncer hepatocelular y otras neoplasias. Los pacientes con anti Th/To son más frecuentemente varones (19%) y tienden a referir una duración más corta de FR y mayor asociación con EPI precoz (32).

1.1.5.5. Anticuerpos anti-U3RNP o anti-fibrilarina

Se les atribuye una prevalencia del 1-6%, asociada principalmente con el subtipo EScd más severa. El antígeno diana es el complejo macromolecular denominado fibrilarina, una ribonucleoproteína pequeña nucleolar, cuyos componentes proteicos están unidos al RNA nucleolar pequeño U3. La IFI se caracteriza por presentar un patrón nucleolar grumoso. Se ha relacionado con el sexo masculino, la raza negra, menor edad al inicio de la ES, mayor frecuencia de UD, pericarditis y afección muscular y digestiva (32).

1.1.5.6. Anticuerpos anti-U1RNP

Están presentes con una prevalencia del 5-35%, con títulos elevados de ANA y patrón moteado. Su diana antigénica es el complejo molecular de ribonucleoproteínas pequeñas nucleolares, que intervienen en el procesamiento del RNA heterogéneo nuclear a RNA mensajero. Clínicamente se asocian con el subtipo EScl, aunque pueden estar presentes en el 20% de los pacientes del subtipo EScd y con frecuencia están asociados a síndromes de solapamiento como LES, artritis reumatoide (AR), e incluso la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). La HAP es la causa más común de muerte.

Tabla 1. Autoanticuerpos específicos en la ES

| Autoanticuerpos | Patrón de IFI | Asociación clínica |
|---|---------------|---|
| ES cutánea limitada | | |
| Anti-centrómero (16-39%) | Centromérico | Esclerodactilia Telangiectasias Úlceras digitales RGE HAP |
| Anti-U1RNP (5-35%) | Moteado | Miopatía Afección articular HAP |
| Anti-Th/To ribonucleoproteína (1-7%) | Nucleolar | EPI |
| Anti-PM/Scl (0-6%) | Nucleolar | Miopatía inflamatoria EPI Neoplasia |
| ES cutánea difusa | | |
| Anti-topoisomerasa I (9-39%). | Moteado | EPI Úlceras digitales Afección cardíaca CRE |
| Anti-RNA polimerasa III (4-25%) | Moteado | CRE Neoplasia |
| Anti-Fibrilarina (U3 RNP) (1-6%) | Nucleolar | HAP Miositis |

CRE: Crisis renal esclerodérmica; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; IFI: Inmunofluorescencia indirecta; RGE: Reflujo gastroesofágico.

1.1.5.7. Anticuerpos anti-PM/Scl

Fueron descritos inicialmente en pacientes con miopatía inflamatoria pero la mitad de ellos se acompaña de signos clínicos de ES. En la ES, están presentes entre el 0-6% de casos, asociados o no con afección muscular. Se han relacionado principalmente con el subtipo EScl y un riesgo aumentado de EPI (30-70%), UD y neoplasia (RR 3,9). Por el contrario, parece relacionarse con una menor prevalencia de afección digestiva e HAP (32).

1.1.5.8. Anticuerpos anti-Ku

Se encuentran en el 1-3% de los pacientes. La IFI muestra un patrón fino nucleoplásmico de las células de interfase, así como nucleolar. No son específicos de la ES, ya que pueden estar presentes en la enfermedad del tejido conectivo indiferenciada, síndromes de solapamiento con estigmas de LES, polimiositis/dermatomiositis (PM/DM), ES y síndrome de Sjögren primario (SSp), así como de forma aislada en pacientes con DM/PM, LES, ES y SSp. En los pacientes con ES, se han asociado fuertemente con afección muscular y articular. Se considera que confieren cierta protección frente a la vasculopatía digital (32).

1.1.5.9. Anti-U11/U12

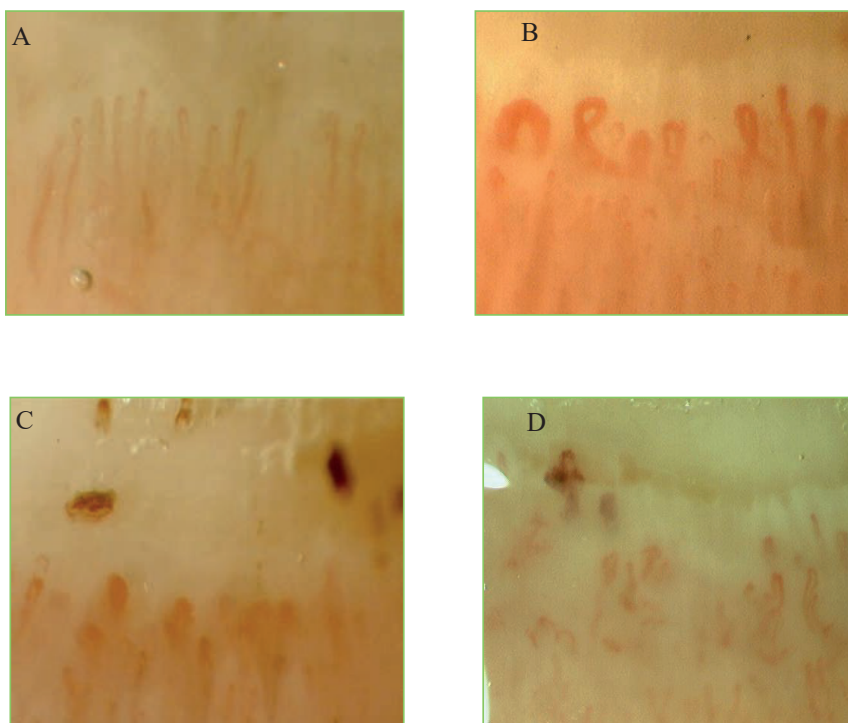
Se asocian al 1.6-5% de los pacientes, principalmente en pacientes con ESed. Muestran una alta prevalencia de afección gastrointestinal y EPI, presente en el 79% de los casos, sin HAP asociada. Son pacientes con elevada mortalidad y riesgo alto de trasplante pulmonar (32).

1.1.6. Capilaroscopia ungueal microscópica

La capilaroscopia ungueal microscópica (CUM) es una técnica no invasiva y segura, especialmente útil en el campo de las EAS para discriminar el FR primario del secundario. En pacientes que desarrollarán una ES permite detectar, de forma precoz, las anomalías microvasculares que caracterizan el FR secundario en la ES, presentes en el 90-95% de los pacientes con ES y que preceden, incluso años, la aparición de otras características clínicas, como reflejo de la microangiopatía propia de la enfermedad. Este importante dato pronóstico actualmente forma parte de los criterios propuestos por la ACR para la clasificación de la enfermedad (29,38-41).

El patrón de CUM específico de la ES fue descrito por primera vez por Maricq y cols. y se caracteriza por la presencia de capilares dilatados, pérdida de capilares, áreas avasculares, hemorragias y neoangiogénesis (42,43). Algunos de los parámetros de este

Figura 1. Patrones de la capilaroscopia ungueal microscópica en la ES



Presentación de un patrón normal y los tres patrones característicos de la capilaroscopia ungueal microscópica según Cutolo y cols. (55) (Ampliación x200). El patrón capilaroscópico normal (A) se caracteriza por una distribución homogénea, capilares en forma de horquilla, paralelos entre sí, y ausencia de capilares dilatados o áreas de pérdida capilar. Los capilares dilatados y el edema están presentes en el patrón precoz (*"early"*) (B), mientras que la arquitectura capilar se conserva sin pérdida capilar evidente. El patrón activo (*"active"*) se caracteriza por una desorganización moderada de la arquitectura capilar, megacapilares, microhemorragias (C) y pérdida capilar leve. En el patrón tardío (*"late"*) (D) son características las grandes áreas avasculares, debido a la extensa pérdida de capilares y trastorno grave de la arquitectura capilar, los capilares ramificados, marcadores indirectos de neovascularización, y la ausencia de capilares gigantes y de microhemorragias.

patrón también se pueden observar en el FR primario (12,9%) y en otras conectivopatías como la EMTC (13,8%), el LES (8,5%) y las miopatías inflamatorias (26,9%). Sin embargo, este patrón capilar se encuentra entre el 83-93% de casos con ES manifiesta; de tal manera que un patrón de CUM normal hace muy improbable el diagnóstico de ES, con un valor predictivo positivo del 47% y negativo del 93%.

Inicialmente, Maricq y cols. (43) clasificaron el daño microvascular de la ES en dos patrones principales relacionados con la severidad de la enfermedad. Diferenciaron 1) el patrón lento (*"slow"*), característico de formas leves de ES, lentamente progresivas y con

ACA, sobre todo del subtipo EScl; y 2) el patrón activo ("active"), más propio de las formas agresivas de la enfermedad, fundamentalmente ESCd con anti-topo I, relacionadas con afección visceral. En la actualidad, ha adquirido gran protagonismo la clasificación propuesta por Cutolo y cols. que enfatiza en la progresión de las anomalías microvasculares en la ES y diferencia tres patrones evolutivos: 1) el patrón precoz ("early"), 2) el patrón activo ("active") y 3) el patrón tardío ("late") (figura 1) (44).

Ambas clasificaciones no son exactamente superponibles por lo que, en la práctica clínica, conviene emplear solo una de las dos. La clasificación de Maricq es de uso habitual por ser más conocida. Por su parte, los tres patrones de Cutolo correlacionan la duración del FR y la ES, lo que refleja la posible evolución del proceso de la enfermedad.

La detección de los cambios microvasculares en las fases más iniciales del FR se considera de crucial importancia para el diagnóstico de la ES en una fase precoz. Los estudios reflejan que el 15-20% de los pacientes con FR y AA específicos de ES y / o anomalías en la CUM, que inicialmente no cumplen los criterios para ES, tienen un riesgo de desarrollar ES a los 5 años entre 5 y 8 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes con FR aislado (45). Más aún, los pacientes que tienen ambas pruebas patológicas tienen 60 veces más probabilidades de desarrollar ES durante el seguimiento a 15 años.

La CUM, combinada con la determinación de AA, también es una valiosa herramienta en el seguimiento de los pacientes con ES establecida, con un valor pronóstico asociado, que permite controlar y predecir el desarrollo de UD y afección visceral en la ES (46,47).

1.1.7. Criterios de clasificación de la ES

En ausencia de un test diagnóstico único, que demuestre la presencia o ausencia de la ES, se han desarrollado diversos criterios de clasificación de la enfermedad, intentando clasificar a los pacientes en subtipos clínicos con un perfil pronóstico similar. Estos criterios de clasificación no son sinónimo de criterios diagnósticos, los cuales son más ampliamente utilizados por el médico en la práctica clínica.

En 1980, se publicaron los criterios preliminares del *American College of Rheumatology* (ACR) para la clasificación de la ES, que han sido utilizados durante años

para clasificar la enfermedad. Estos criterios fueron diseñados para ser específicos, con la intención de incluir pacientes en los diferentes ensayos clínicos y minimizar los diagnósticos falsos positivos (tabla 2) (5). En años posteriores, se observó que los criterios presentaban una baja sensibilidad para detectar pacientes con ES del subtipo limitado y enfermos en las fases más iniciales. Como consecuencia, en torno al 20% de los enfermos fueron excluidos de los ensayos clínicos por no cumplir los criterios preliminares de la ACR (48).

En 1988, LeRoy y cols propusieron una clasificación de ES en dos subtipos principales, definidos por la extensión de la induración cutánea (tabla 3) (1), y diferenciaron 1) un grupo de pacientes denominado EScl, con induración cutánea distal a codos y rodillas, que podía incluir la cara, o bien, sin induración, y 2) un segundo grupo de pacientes denominado EScd con esclerosis cutánea distal y proximal a codos y rodillas, el cual, por definición, ya cumplía los criterios de clasificación de 1980.

Tabla 2. Criterios preliminares para la ACR de clasificación de la ES, de 1980

| <i>Criterio Mayor</i> |
|--|
| Esclerosis cutánea proximal: induración de la piel proximal a articulaciones metacarpo-falángicas o metatarso-falángicas, afectando otras partes de las extremidades, facies, cuello, tronco, habitualmente bilateral, simétrica y casi siempre incluye esclerodactilia |
| <i>Criterios menores</i> |
| 1. Esclerodactilia |
| 2. Cicatrices puntiformes en pulpejos, o pérdida de sustancia en pulpejos de los dedos |
| 3. Fibrosis pulmonar bibasal |
| <i>La presencia del criterio mayor o dos o más criterios menores dan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98% para el diagnóstico de ES</i> |

Tabla 3. Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la ES, de 1988

| | EScl | EScd |
|---------------------------------|---|---|
| Fenómeno de Raynaud | Años (ocasionalmente décadas) | < 1 año |
| Induración cutánea | Distal a codos y rodillas, con o sin cara o bien, ausencia de induración | Distal y proximal a codos y rodillas |
| Manifestaciones clínicas | Afección visceral tardía Hipertensión arterial pulmonar Telangiectasias Calcinosis | Afección visceral temprana Enfermedad pulmonar intersticial Crisis renal esclerodérmica Afección gastrointestinal Afección cardíaca Roces tendinosos |
| Perfil inmunológico | 70-80% anti-centrómero | 30% anti-topoisomerasa I Ausencia de anti-centrómero |
| Capilaroscopia | Dilataciones capilares | Pérdida capilar |
| Pronóstico | Favorable | Desfavorable |

EScl: Esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd: Esclerosis sistémica cutánea difusa

Basándose en su experiencia clínica, describieron las características diferenciales de estos dos grupos de pacientes, en relación a la duración del FR, manifestaciones clínicas más relevantes, perfil inmunológico de AA, alteraciones capilaroscópicas y pronóstico de la enfermedad. Según los autores, el subtipo EScl se caracterizaba por un FR de larga evolución, calcinosis, telangiectasias, megacapilares en la CUM, ACA y mejor pronóstico, a excepción de los pacientes que desarrollaban HAP como complicación tardía. En cambio, el subtipo EScd se asociaba a la presencia de roces tendinosos, afecciones viscerales tempranas, principalmente EPI, CRE, afección gástrica y miocárdica, así como pérdida capilar en la CUM, positividad para los anticuerpos anti-topo I y mal pronóstico. En España, la EScl es el subtipo más frecuente, con una prevalencia del 61.8%, frente el 26,5% de pacientes con el subtipo EScd (12).

A pesar de que la clasificación de LeRoy y Medsger ha sido la más utilizada en los últimos años (49), fue modificada por los mismos autores en 2001 para incluir, bajo el término de ES limitada, pacientes con características incipientes no definitorias de ES, como la presencia de FR, alteraciones en la CUM y AA específicos (tabla 4) (3). Recientemente, este subgrupo de pacientes se denomina preEsclerodermia (preES), para evitar la confusión con el grupo de pacientes con EScl (12,38,50), haciendo referencia a un grupo de personas que no cumplen los criterios clasificatorios de la enfermedad, pero que tienen mayor riesgo de desarrollar una ES establecida a lo largo del tiempo.

Valentini y cols estudiaron de forma activa estos pacientes clasificados como preES mediante la realización de ecocardiografía, pruebas de función respiratoria (PFR) y manometría esofágica y detectaron que el 42% de estos pacientes ya presentaban alteraciones orgánicas incipientes (50). Dependiendo de los resultados de las pruebas complementarias, los autores propusieron denominar estos pacientes como 1) Pre-ES o ES muy precoz, aquellos pacientes en los que se descarta cualquier tipo de afección orgánica, y 2) ES temprana o inicial, cuando se objetivan alteraciones incipientes, sin rango de afección orgánica definida, o bien, presentan manifestaciones vasculares típicas como telangiectasias o UD (38,51). De este modo, la preES estaría definida por la presencia de FR y/o 1) alteraciones capilaroscópicas y/o 2) AA específicos de la ES (anti-topo I, ACA o patrón nucleolar) y/o 3) cambios isquémicos digitales.

Los criterios de clasificación de la ACR y el grupo EULAR para el estudio de la ES (EUSTAR) publicados en 2013 (4) con la finalidad de aumentar la sensibilidad y especificidad de los criterios preliminares del ACR de clasificación de la ES de 1980, incluyen la actualización de las manifestaciones vasculares, fibróticas e inmunológicas que permite clasificar a estos pacientes en estadios más precoces de la enfermedad, especialmente a la hora de clasificar los pacientes con ES limitada, *sine* esclerodermia (ESsn) y ES iniciales (tabla 5) (52).

Tabla 4. Criterios de LeRoy y Medsger para la clasificación de la ES, de 2001

| A. Criterios propuestos para la forma limitada de ES (ESI) | |
|---|--|
| Fenómeno de Raynaud documentado objetivamente por: | |
| 1- Observación directa de al menos dos de los siguientes: | |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Palidez b. Cianosis c. Rubor | |
| 2- O: medida directa de la respuesta al frío mediante: | |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Retraso en recuperar el flujo capilar tras exposición al frío b. Test de Nielsen o equivalente | |
| Más como mínimo una de las siguientes: | |
| B- La presencia de al menos una de éstas anomalías en la capilaroscopia ungueal microscópica: | |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Dilatación b. Áreas avasculares | |
| C- La presencia de anticuerpos selectivos de la ES a una titulación igual o mayor a 1:100: | |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Anti-centrómero b. Anti-topoisomerasa I c. Anti-fibrilarina d. Anti-PM-Scl e. Anti-Th/To f. Anti-RNA polimerasa I ó III | |
| Si el Fenómeno de Raynaud es únicamente subjetivo, son necesarios tanto la presencia de anticuerpos selectivos como de cambios capilaroscópicos a la vez para el diagnóstico de ES limitada. | |
| Constelación de criterios para el diagnóstico de la ES | |
| 1. ESI: definida con los criterios presentes | |
| 2. EScl: ESI más cambios cutáneos distales | |
| 3. EScd: ESI más cambios cutáneos proximales | |
| 4. Eosinofilia con fascitis difusa: cambios cutáneos proximales sin criterios de ESI o EScl | |

ES: Esclerosis sistémica; EScl: Esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd: Esclerosis sistémica cutánea difusa; ESI: Esclerosis sistémica limitada

Tabla 5. Criterios ACR/EULAR para la clasificación de la ES, de 2013

| Ítem | Subítem | Puntos |
|--|--|--------|
| Endurecimiento cutáneo de dedos de ambas manos que se extiende a región proximal de articulaciones metacarpo-falángicas | | 9 |
| Endurecimiento de la piel de los dedos | Dedos edematosos | 2 |
| | Esclerodactilia | 4 |
| Lesiones en pulpejos | Úlceras digitales | 2 |
| | Cicatrices puntiformes en pulpejos | 3 |
| Telangiectasias | | 2 |
| Alteraciones en la capilaroscopia ungueal sugestivas de ES | | 2 |
| Hipertensión arterial pulmonar y/o Enfermedad pulmonar intersticial | | 2 |
| Autoanticuerpos específicos de ES | Anti-centrómero Anti-Topoisomerasa I Anti-RNA polimerasa III | 3 |
| Pacientes con una puntuación igual o mayor a 9 se pueden catalogar como pacientes con Esclerosis sistémica definida | | |

Para otros autores, sin embargo, la clasificación basada en la esclerosis cutánea es insuficiente y proponen una clasificación basada sólo en el perfil inmunológico, ya que son los AA los que más se han asociado con un sustrato genético y son también los que se asocian a determinadas afecciones viscerales que, en definitiva, marcan el pronóstico de la enfermedad (32). Finalmente, hay autores que consideran que la clasificación más idónea es aquella que diferencia la ES en cuatro subtipos clínicos (tabla 6), definidos por la extensión cutánea y asociados a determinadas afecciones viscerales, capilaroscópicas e inmunológicas (anexo 4) (12,53,54).

Tabla 6. Clasificación de la ES en cuatro subtipos cutáneos

| |
|---|
| Esclerosis sistémica, cutánea limitada |
| <ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud durante años, ocasionalmente décadas - Esclerosis cutánea limitada a manos, pies y antebrazos (distribución acral) - Alteraciones en la capilaroscopia ungueal microscópica: dilatación con escasa pérdida - Incidencia tardía de hipertensión arterial pulmonar, calcinosis, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o enfermedad pulmonar intersticial - Enfermedad renal muy rara - Anticuerpos anti-centrómero en el 70-80% |
| Esclerosis sistémica, cutánea difusa |
| <ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud, menos de 1 año de evolución, seguido de dedos "en salchicha" ó esclerosis cutánea durante años, ocasionalmente décadas - Esclerosis cutánea proximal de codos y roces tendinosos - Alteraciones en la capilaroscopia ungueal microscópica: pérdida capilar - Incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, enfermedad pulmonar intersticial, gastrointestinal difusa y miocárdica - Anti-Topoisomerasa I (30%) y anti-RNA polimerasa I, II ó III (12 a 15%) |
| Esclerosis sistémica, sine esclerodermia |
| <ul style="list-style-type: none"> - Presentación de fibrosis pulmonar o afección renal, cardíaca o gastrointestinal - Sin esclerosis cutánea - Fenómeno de Raynaud - Alteraciones en la capilaroscopia ungueal microscópica - Autoanticuerpos específicos: anti-topoisomerasa I, anti-centrómero o anti-RNA polimerasa I, II ó III |
| Pre-Esclerosis sistémica |
| <ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno de Raynaud - Alteraciones en la capilaroscopia ungueal microscópica - Autoanticuerpos específicos: anti-topoisomerasa I, anti-centrómero o anti-RNA polimerasa I, II ó III |

Adaptada de Simeón y cols. (12)

1.1.8. Manifestaciones clínicas en la ES

La ES se caracteriza por ser una patología sistémica muy heterogénea, con un amplio espectro de manifestaciones y complicaciones clínicas. Aunque la afección cutánea es la manifestación cardinal de la enfermedad, son los cambios patológicos a nivel de los pulmones, el aparato gastrointestinal, riñón y corazón y las alteraciones inmunológicas y capilaroscópicas lo que condicionan la expresividad clínica y el pronóstico de la ES (32,55,56).

1.1.8.1. Manifestaciones vasculares

La afección vascular periférica en forma de FR es la manifestación clínica más frecuente y característica de la enfermedad (57), presente en un 93.1% de los pacientes (58–60). En la EScl, el FR puede preceder años a otras manifestaciones de la enfermedad, mientras que en la EScd el FR aparece parejo, incluso posterior, a otras manifestaciones clínicas (59,61). El FR se considera, además, un signo de alarma de ES, ya que su presencia, unido a la positividad de los ANA y los hallazgos en la CUM, se asocia a un riesgo del 47% de presentar ES a los 5 años de seguimiento (45,62).

Las UD son una complicación común de la ES. Representan lesiones isquémicas, localizadas habitualmente en las yemas de los dedos o sobre la cara extensora de las articulaciones interfalángicas. Hasta el 41.6% de los pacientes padecerá alguna UD en el curso evolutivo de la enfermedad (63), en la mitad de ellos presentes de forma persistente o recurrente, durante al menos 6 meses (64). El antecedente de UD en la ES se ha relacionado con una peor supervivencia para todas las causas de mortalidad y los subtipos cutáneos EScl y esclerosis sistémica sine esclerodermia (ESSn) (63,65). Recientemente se han desarrollado diferentes algoritmos e índices que permitan identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar nuevas UD, que son candidatos a iniciar un tratamiento específico, aunque su utilidad está limitada por el hallazgo de megacapilares en la CUM (66).

Las telangiectasias son lesiones vasculares compuestas de vénulas postcapilares vasodilatadas sin evidencia de neovascularización o inflamación. Se desarrollan principalmente en los dedos, las manos, la cara y las membranas mucosas, pero también se

pueden encontrar en las extremidades y el tronco, y típicamente, desaparecen a la vitropresión. Se cree que ocurren con mayor frecuencia en pacientes con EScl (12), aunque con el tiempo, las telangiectasias se vuelven más numerosas, tanto en los subtipos limitada como difusa.

La HAP es una de las complicaciones más graves durante la evolución de los pacientes con ES cuya prevalencia es del 10%, diagnosticada mediante cateterismo cardíaco derecho. Sin embargo, no es infrecuente que la ES se asocie a HAP por EPI o por disfunción cardíaca izquierda (67). La HAP es una causa frecuente de muerte en los pacientes con ES, con una supervivencia en torno al 51% a los 3 años del diagnóstico, incluso en la era de los nuevos agentes vasodilatadores específicos (68–70).

La disnea de esfuerzo y una menor tolerancia al ejercicio son los síntomas iniciales más comunes, pero pueden estar ausentes hasta fases avanzadas de la enfermedad. Hasta hace pocos años, el 80% de los pacientes se diagnosticaban tardíamente, en clases funcionales III/IV de la organización mundial de la salud (OMS). En los últimos años, se han publicado varios algoritmos que combinan una evaluación exhaustiva del funcionalismo pulmonar, péptidos cardíacos y ecocardiograma, para la detección y tratamiento precoz de la HAP. De ellos, el estudio DETECT describió el primer algoritmo basado en la evidencia clínica útil para el cribado de la HAP en la ES, en pacientes con una duración de la enfermedad de > 3 años, con diagnóstico por cateterismo cardíaco derecho y una DLCO de <60%. El estudio demostró que el algoritmo DETECT tenía una sensibilidad del 96%, que mejoraba la cifra de 71% cuando se utilizaba la guía ESC/ERS del 2009, y una especificidad del 48% (71,72).

La crisis renal esclerodérmica (CRE) es una de las complicaciones más graves de la ES, y se caracteriza por una hipertensión arterial reciente con desarrollo de un fracaso renal rápidamente progresivo, debido a una microangiopatía obliterante renal. Se estima que aparece en un 10-15% de pacientes con EScl y en 1-2% de pacientes con EScl, especialmente asociada a la presencia de ES difusa, una rápida progresión de la induración cutánea, una ES de menos de 4 años de evolución, la raza afro-americana, la positividad de anticuerpos anti-RNA pol III y ciertos fármacos como el tratamiento con dosis de prednisona superiores a 15mg/día (73). Previamente a la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la CRE era la primera causa de muerte en estos

pacientes. Tras su introducción, la supervivencia al año pasó drásticamente del 16% al 76%.

La afección cardíaca tiene una prevalencia estimada en torno al 41-46% (12,74), aunque puede ser infraestimada debido a que depende de las técnicas utilizadas para su detección (75,76). Su reconocimiento es de gran importancia, ya que, el 26% de las muertes relacionadas con la ES, y el 29% de las muertes no relacionadas con la ES, son debidas a causas cardíacas (principalmente insuficiencia cardíaca y arritmias), especialmente aquellos pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente evidente (77).

1.1.8.2. Manifestaciones fibróticas

La afección de la piel es una característica casi universal de la ES. Se manifiesta como una induración cutánea con dificultad para pellizcar la piel, engrosada y sin elasticidad. La valoración de la afección cutánea en la ES es clínica y subjetiva. La escala semicuantitativa de Rodnan modificada (mRSS) es considerada como la mejor forma de medir el grado de afección cutánea, ya que ha sido validada tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos. El mRSS evalúa 17 áreas de la piel en base a la realización de un pellizco, puntuando cada área desde 0 a 3 (0: piel normal; 1: engrosamiento leve, no se forman arrugas finas al pellizcar; 2: engrosamiento moderado; 3: imposibilidad de pellizcar la piel), con un rango de puntuación de 0 a 51 puntos. Aunque la variabilidad inter e intraobservador es una limitación intrínseca importante, esta escala está ampliamente aceptada ya que existe una correlación con el grado de engrosamiento de colágeno en biopsias cutáneas (78).

La calcinosis cutis o calcificación distrófica está presente en cerca del 25% de los pacientes con ES. Es el depósito de sales de fosfato cálcico insoluble en el tejido celular subcutáneo, que se observan como pápulas o nódulos blanquecinos subcutáneos, que pueden causar deformidad y dolor. Se localizan con mayor frecuencia en los dedos, antebrazos y codos, pero pueden presentarse en cualquier área sometida a un trauma repetido (79).

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es la afección pulmonar más relevante de la ES y es responsable de aproximadamente el 50% de todas las causas de muerte en la ES, bien como EPI aislada o asociada a la HAP (20). La EPI suele aparecer en los primeros 4-6

años del debut de la ES pero sólo en un 25-30% la afección es clínicamente relevante, con un deterioro progresivo del patrón restrictivo pulmonar en el 45-55% de los pacientes (80,81). La Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) es la técnica recomendada en la actualidad para su diagnóstico, por su elevada sensibilidad en la detección y monitorización de la EPI (90-100%) (82). Sin embargo, la estimación de la capacidad vital forzada (CVF) es fundamental para evaluar la severidad de la enfermedad y es la mejor herramienta diagnóstica para monitorizar tanto la afección intersticial como el tratamiento pautado (83).

El estudio sistemático de afección articular de los pacientes con ES, realizado en la cohorte EULAR/EUSTAR, revela la existencia de sinovitis en el 16%, roces tendinosos en el 11% y contracturas en el 31% (84). Afecta, especialmente, a pacientes del subtipo ES_{cd} y se asocia a la presencia de afección vascular, renal e intersticial severa (84).

La implicación del músculo esquelético en la ES es relativamente común, entre el 14-79%, dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados. La afección muscular puede deberse a una miopatía no inflamatoria, como resultado de etiologías no autoinmunes tales como desnutrición, desuso u otros trastornos neuromusculares; o también, como una miopatía inflamatoria o miositis, presente hasta el 17% de los pacientes, relacionada con la presencia de anticuerpos anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1RNP y anti-U3RNP (37,85).

El tracto gastrointestinal (GI) es el órgano interno más involucrado en la ES y representa una causa frecuente de morbilidad en estos pacientes (80,86). La afectación GI se produce en ambos subtipos cutáneos, ES_{cd} y ES_{cl}, entre el 50-95% de los pacientes con ES, dependiendo de la metodología utilizada, sin que se haya establecido una correlación entre la gravedad de las manifestaciones cutáneas y GI (87,88). Generalmente, afecta la función motora esofágica (70-90%), causando disfagia, pirosis, náuseas, vómitos y pérdida de peso, que puede favorecer el desarrollo de EPI como complicación principal (87) (anexo 5). Sin embargo, la ES involucra a todo el sistema digestivo, desde la cavidad oral hasta el ano, incluido el hígado que será comentado ampliamente más adelante.

1.1.9. Pronóstico de la ES

La ES es una de las EAS con peor pronóstico. Los diferentes estudios realizados, desde la década de 1960, reflejan una tasa de mortalidad entre 1,05 y 7,2 veces más alta

que la población general. No obstante, tras la introducción de las nuevas terapias en las últimas décadas, ha habido cambios en el patrón de mortalidad. El metaanálisis más extenso realizado hasta la fecha, sobre mortalidad y supervivencia de pacientes con ES, reporta una tasa de mortalidad estandarizada general de 2,72 (IC 95%: 1,93-3,83) (89). Estos resultados respaldan la evidencia de un aumento de mortalidad comparada con la población general, pero con una tendencia a disminuir en las últimas décadas. La detección y el tratamiento precoz de algunas afecciones propias de la ES podrían ser las principales causas para este cambio. Las tasas de mortalidad de los pacientes con ES en sus fases iniciales son más altas, comparadas con pacientes con ES de larga evolución (4,06 (IC 95% 3,39 a 4,85), de modo que el estudio de mortalidad en las cohortes prevalentes de ES subestima la mortalidad en las fases precoces de la ES (12,55,89). Se considera que una mayor duración de la enfermedad y los ACA son factores protectores independientes (90).

1.1.10. Tratamiento de la ES

En ausencia de un tratamiento curativo de la enfermedad, la terapia es típicamente sintomática y/o basada en los órganos implicados. La EULAR, con su grupo destinado a la investigación EUSTAR, publicó en 2009 las primeras recomendaciones para el tratamiento de la ES, basadas en la opinión de un comité de expertos y la evidencia científica disponible en aquel momento (91). Dichas recomendaciones fueron actualizadas en 2017, como consecuencia de los avances ocurridos en el tratamiento específico de los órganos principalmente afectados en la ES (92). Por otra parte, la Sociedad Británica de Reumatología junto con profesionales de salud británicos expertos en Reumatología (BSR/BHPR) presentaron en 2015 las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes (93). En la tabla 7 se recoge un resumen de las principales recomendaciones de la EULAR/EUSTAR y la BSR / BHPR (94).

Tabla 7. Comparación de pautas y recomendaciones en el tratamiento de la ES

| Categoría de tratamiento | Recomendación EULAR/EUSTAR (123) | Recomendación BSR/BHPR (125) |
|---------------------------------------|---|--|
| Tratamiento General | - | Diagnóstico, clasificación subtipos, subtipos adicionales y definición de la enfermedad. Reconocimiento precoz de la EScd, derivación a un centro especializado, tratamiento de la afección orgánica e inicio rápido de la terapia inmunomoduladora (MTX, MMF o CYC). TCMH, en casos seleccionados |
| Tratamiento no farmacológico | - | Fisioterapia y programas para mejorar la capacidad de ejercicio del paciente |
| Fenómeno de Raynaud | ACC de tipo dihidropiridina Prostanoides IV (iloprost) Inhibidores PDE-5 Fluoxetina | Educación del paciente (calor, dejar de fumar) ACC y ARA II ISRS, alfabloqueantes, IECA y estatinas Prostanoides IV, Inhibidores PDE-5 Simpatectomía digital (palmar) +/-inyección de botulínium |
| Úlceras digitales | Iloprost IV Inhibidores PDE-5 Bosentan | Vasodilatadores orales, analgesia y tratamiento de la infección Inhibidores PDE-5 Prostanoides IV ARE (bosentan, ambrisentan, macitentan) Simpatectomía digital (palmar) +/- inyección de botulina |
| Hipertensión arterial pulmonar | ARE (bosentan, ambrisentan, macitentan) Inhibidores de PDE-5 (sildenafil, tadalafil) Prostanoides IV Riociguat | Estudio diagnóstico: CCD y la investigación de la enfermedad cardiopulmonar ARE (bosentan, ambrisentan, macitentan) Inhibidor de PDE-5 (sildenafil, tadalafil) Prostanoides IV Riociguat Tratamiento de soporte en casos indicados (diuréticos, oxígeno y anticoagulación) |
| Afectación cutánea | MTX TCMH | MTX, MMF, CYC, esteroides orales o RTX CYC, AZA o MMF para mantenimiento Hidratación (especialmente con lanolina), |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| | | Evitar baños frecuentes con detergentes fuertes |
| | | Antihistamínicos |
| | | Tratamiento de telangiectasia con protección cutánea y terapia con láser |
| Afección pulmonar | CYC | CYC |
| | TCMH | MMF |
| | | CYC, AZA o MMF para mantenimiento |
| Crisis renal esclerodérmica | IECA | Identificación de factores de riesgo y control regular cercano de la presión arterial |
| | Control de la presión arterial y la función renal para pacientes con esteroides | IECA y otros antihipertensivos para casos refractarios |
| Afección gastrointestinal | IBP | IBP |
| | Agentes procinéticos | Antagonistas del receptor Histamina H2 |
| | Rotación de antibióticos | Agentes procinéticos |
| | | Nutrición parenteral cuando está indicada |
| | | Rotación de antibióticos |
| | | Laxantes y agentes antidiarreicos cuando está indicado |
| Enfermedad cardíaca | | ICC sistólica: inmunosupresores, marcapasos, desfibrilador implantable, IECA, carvedilol, betabloqueantes selectivos con cuidado; ICC diastólica: diuréticos (espironolactona, furosemida) y antagonistas del calcio |
| Calcinosis | | Antibióticos para las sobrinfecciones. Fármacos: hidróxido de aluminio, ACC, bifosfonatos, colchicina, IgIV, infliximab, minociclina, RTX y warfarina |
| Afectación musculoesquelética | | Inyección de esteroides, tratamiento con láser y litotricia Cirugía para casos severos y refractarios Tratamiento IS de la artritis y la miositis según protocolo estándar |

ACC: Calcio antagonistas; ARE: Antagonistas del receptor de la endotelina; ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II; AZA: Azatioprina; CCD: Cateterismo cardíaco derecho; CYC: Ciclofosfamida; EScl: Esclerosis sistémica cutánea difusa; IBP: Inhibidor de la bomba de protones; IECA: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina; Ig: Inmunoglobulinas; IS: Inmunosupresor; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; IV: Intravenoso; MTX: Metotrexate; MMF: Micofenolato mofetil; PDE-5: Enzima fosfodiesterasa 5; RTX: Rituximab; TCMH: Trasplante de células hematopoyéticas.

1.2. Disfunción hepato-biliar (DHB) en las EAS

La primera referencia histórica a la asociación entre la DHB y las EAS fue establecida por Still en 1897, en su estudio sobre "... el efecto positivo de la ictericia en los pacientes con AR" (95). Desde entonces, son diversas las EAS que se han asociado con manifestaciones hepáticas, mediadas por diferentes mecanismos inmunológicos e inflamatorios aún no bien conocidos.

Las EAS son enfermedades sistémicas de base autoinmune, crónicas, que tienden a afectar a múltiples órganos, aunque la afección hepática se considera rara. Sin embargo, la DHB se ha descrito en una amplia variedad de EAS del tipo SSp, AR ó ES. La prevalencia en los estudios clínicos es variable, en torno al 39,2-43% (96,97), en función de la EAS subyacente.

La evidencia actual sobre el papel del hígado en la modulación de la respuesta inmune en las EA e inflamatorias crónicas es cada vez mayor. El hígado es un órgano linfoide, con características únicas en el cuerpo humano, que está implicado en importantes y complejas funciones de degradación, detoxificación y formación de los compuestos responsables de mantener la homeostasis inmunológica. Esta capacidad del hígado para equilibrar, tanto la tolerancia inmunológica como las reacciones de defensa frente agentes patógenos, se obtiene gracias a una microanatomía peculiar y a las características únicas de las células del parénquima hepático (figuras 2-5) (98-102). En pacientes con EAS es frecuente detectar una desregulación de estos mecanismos de defensa que, sumado al uso de tratamientos farmacológicos hepatotóxicos e inmunosupresores, determina una respuesta alterada del hígado frente a las noxas previamente expuestas (98).

Figura 2. Inmunidad hepática local innata y adaptativa. El hígado recibe continuamente un gran volumen de sangre rica en antígenos del tracto gastrointestinal. Las células inmunes especializadas o relacionadas con el sistema inmune residentes en el hígado pueden reaccionar frente a moléculas potencialmente peligrosas, pero también puede amortiguar su capacidad de respuesta a estímulos adicionales. También hay una diafonía continua entre la red hepática relacionada con el sistema inmune y las células del sistema inmune extrahepático y otros órganos (100).

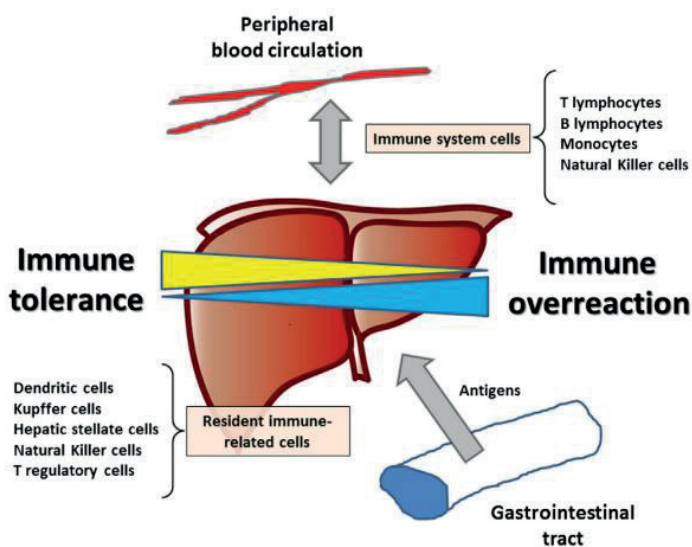


Figura 3. La sinusoide hepática. La sangre alcanza el hígado a nivel del tracto venoso portal, sigue a través de una red de sinusoides que convergen en la vena central hepática y, posteriormente, sale del hígado a través de las 3 venas suprahepáticas hacia la vena cava inferior. Los sinusoides hepáticos están revestidos por una capa fenestrada de células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC). Los tractos portales y sinusoides son ricos en células dendríticas (DC), células de Kupffer (KC), células natural Killer (NK), células T natural killer (NKT), células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT) y células T gamma / delta ($\gamma\delta$). El espacio de disección contiene las células estrelladas hepáticas (HSC) (102).

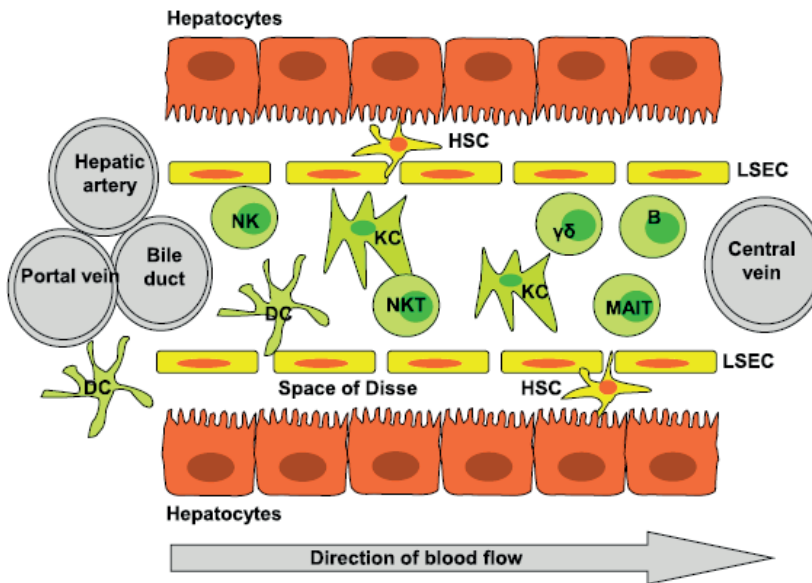


Figura 4. Presentación del antígeno a las células T CD4 β . Las células presentadoras de antígeno (APC), como las células dendríticas, internalizan y procesan antígenos exógenos y presentan fragmentos de péptidos unidos a las principales moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC) de clase II a las células T CD4 β , lo que lleva a su activación. Dependiendo de las señales coestimuladoras y las citoquinas liberadas por la APC, la célula T CD4 β naive puede diferenciarse en distintas clases de células T (Th) auxiliares (flechas verdes). Las células Th1 secretan IFN- γ y TNF- α y activan los macrófagos y las células citotóxicas que combaten los patógenos intracelulares. Las células Th1, Th2 y Th17 promueven la lesión hepática en diversas enfermedades hepáticas autoinmunes en ratones y humanos. La presentación de antígenos a células T CD4 + vírgenes también puede conducir a su diferenciación en células T reguladoras (Treg) que liberan IL-10 y TGF- β y promueven las respuestas de inmunoglobulina A (IgA) mientras suprimen la diferenciación de las células Th1, Th2 y Th17 y mantienen la tolerancia inmune hepática (líneas rojas). También se han definido otros subconjuntos de células T CD4 β efectoras, tales como las células Th9 y Th22 en función de sus perfiles de secreción de citoquinas (102).

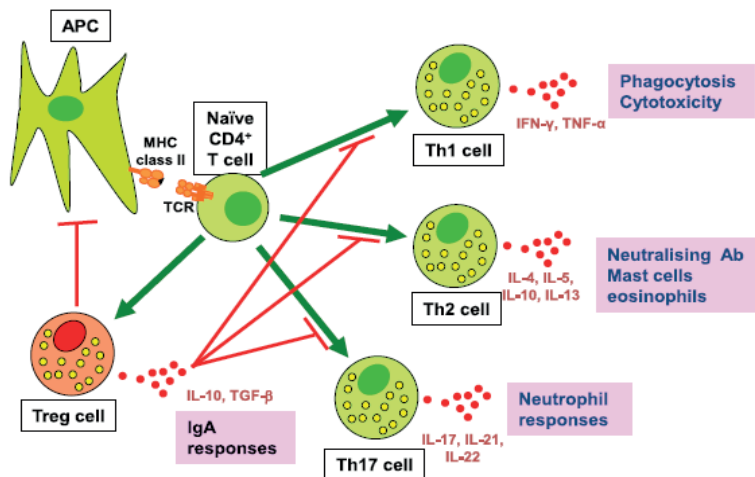
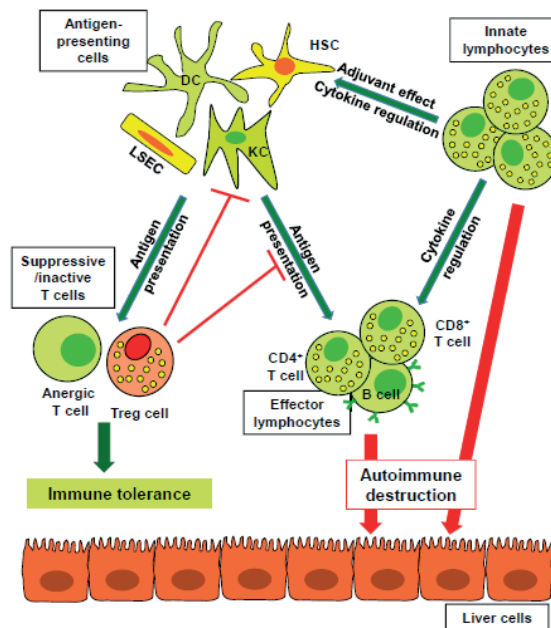


Figura 5. Tolerancia hepática. Los linfocitos innatos pueden romper la autotolerancia hepática que conduce a la enfermedad autoinmune hepática. La presentación de antígenos en el hígado generalmente conduce a la generación de células T (Treg), anérgicas y reguladoras, que ayudan a mantener la tolerancia inmune hepática. Sin embargo, la autotolerancia inmunológica puede ser anulada con la generación de células T y B autorreactivas que contribuyen a la lesión hepática (flechas rojas). Los linfocitos innatos pueden promover la presentación del antígeno (efecto adyuvante), liberando citoquinas que polarizan las respuestas de las células T, y pueden ser capaces de cambiar el ambiente tolerogénico del hígado a uno que favorece la inmunidad. Los linfocitos innatos también pueden matar hepatocitos y / o células epiteliales del conducto biliar (flecha roja) y pueden ser importantes mediadores de enfermedades autoinmunes en humanos (102).



1.2.1. Etiopatogenia de la DHB en las EAS

Las causas de la DHB descritas en los pacientes con EAS son múltiples (tabla 8), desde la toxicidad medicamentosa (26.1%), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (7.6%), la hepatitis viral (1.3%), la hepatitis autoinmune (HAI) (4,2%) y la CBP (15,9%), hasta la propia colagenopatía (37-15.5%) o la superposición de varias causas de base inmune (96).

El grado y la duración de la DHB varían en función de la noxa concreta que causa la afección hepática, con tendencia a asociarse con un patrón de afección hepática concreto, hepatocelular o del conducto biliar, y la EAS de base. Es el caso de la hepatotoxicidad farmacológica, causa más frecuente de DHB en pacientes con AR y LES, o la CBP, en pacientes con ES (76.1%) y SSp (70.0%) (96,97). En pacientes con vasculitis y PM/DM, la DHB suele ser secundaria a la propia EAS.

1.2.2. Características clínicas de la DHB en las EAS

Los estudios específicos sobre las causas y manifestaciones clínicas de la DHB en las EAS son escasos. El espectro de presentación clínica es amplio, en función de la enfermedad de base y la causa concreta que condiciona la DHB. Mientras la mayoría de los pacientes con EAS y DHB muestran una alteración hepática leve otros, sin embargo, desarrollan una enfermedad hepática progresiva más severa, en forma de hepatitis crónica activa (HCA) o cirrosis hepática (CH) (97), sin que se conozca en profundidad cuáles son los factores que condicionan esta progresión más rápida de la enfermedad.

En general, la DHB relacionada con una EAS se acompaña de elevaciones transitorias y leves de las enzimas hepáticas, al comienzo de la enfermedad (3 ± 2 meses) y con una duración más breve (6 ± 2 meses, $P < 0,05$), respecto de otras causas. Los casos de insuficiencia hepática (IH) progresiva y hepatocarcinoma (HC) son raros, habitualmente descritos en pacientes en los que coexiste una hepatitis vírica (principalmente VHC) o una enfermedad hepática autoinmune primaria (EHAP) (96,97). En algunas ocasiones, el grado de DHB ocurre paralelo a la actividad de la EAS de base, de manera que, tras iniciar el tratamiento específico con glucocorticoides o inmunosupresores, los test de la función hepática (TFH) mejoran simultáneamente con la recuperación de la misma (96,97).

1.2.3. Hallazgos histopatológicos en pacientes con EAS y DHB

Los avances disponibles en la actualidad, en el diagnóstico y tratamiento de la EAS, han mejorado significativamente su pronóstico y supervivencia. Conocer el significado clínico de las anomalías hepáticas asociadas a la enfermedad es fundamental para adecuar el tratamiento, predecir el pronóstico y evitar pruebas complementarias innecesarias.

En función de la sospecha clínica, las pruebas de laboratorio y la ecografía hepática pueden ser suficientes para establecer la causa de la DHB en la mayoría de los pacientes con EAS. No obstante, en algunos casos no es posible identificar ninguna etiología específica, más allá de la propia EAS, y puede ser precisa una biopsia hepática (BH), para conseguir un diagnóstico. Muchos pacientes con lesión hepática son, además, posibles candidatos a ser tratados con diversos fármacos que actúan agravando la disfunción hepática de base. La histología hepática en estos casos puede ser útil para dilucidar las dudas diagnósticas y adecuar el tratamiento de cada una de ellas.

Los hallazgos histológicos de los pacientes con EAS y DHB no son característicos y pueden presentar diferentes patrones. Entre los más frecuentes destacan la HCA, la CH, la hiperplasia nodular regenerativa (HNR), la fibrosis, la EHNA y los granulomas. La afección vascular no es infrecuente, habitualmente descrita como la afectación de las pequeñas arteriolas intrahepáticas, Síndrome de Budd-Chiary ó hipertensión portal aislada (anexo 6) (103–106).

1.2.4. Toxicidad hepática relacionada con el tratamiento inmunosupresor

1.2.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una causa frecuente de disfunción hepática por su uso ampliamente extendido en la población general y por ser una de las familias farmacológicas más empleadas en el tratamiento de pacientes con EAS (105). Casi todos los AINE (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, celecoxib,

Tabla 8. Causas más frecuentes de disfunción hepato-biliar en pacientes con EAS (96,97,104)

| Enfermedad hepática | LES | AR | ES | EMTC | Vasculitis | SSp | OAA | PM/DM |
|-------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|---------|------|----------|
| Elevación enzimas hepáticas, % | 36.6-43 | 35.9-43,8 | 33,3-44.7 | 33.3-72,7 | 48-54,5 | 45.5-52 | 81.3 | 5.6-51.9 |
| EAS, % | 5-48 | 2.5-29 | 4.8-20 | 0-9.1 | 58.3-100 | 0-30 | 100 | 5.6-64.3 |
| Enfermedad hepática asociada, % | | | | | | | | |
| EHAP | | | | | | | | |
| CBP | 0-5 | 3.6-6.3 | 10-76.1 | 0-9.1 | 0 | 27-70 | 0 | 0-14.3 |
| HAI | 2.7-10 | 0-1.3 | 0 | 0-9.1 | 0 | 10 | 0 | 0-7.1 |
| HNR | 6.8 | 0 | 6.7 | 0 | 9.1 | - | - | 0 |
| Otras enfermedades hepáticas, % | | | | | | | | |
| Esteatosis hepática | 13-72.6 | 6.3-50 | 0-80 | 14.2-54.5 | 0-81.8 | 0-14 | 0 | 0-66.7 |
| Congestión hepática | 71.2 | 65.6 | 80 | 54.5 | 81.8 | - | - | 50 |
| Hepatitis reactiva inespecífica | 8.2 | 6.3 | 0 | 27.3 | 9.1 | - | - | 1.1 |
| Hepatitis crónica viral o CH | 3.3-11 | 1.3-15.6 | 0-13.3 | 0 | 0-18.2 | 0-16 | 0 | 0 |
| Hepatitis ó colangitis por fármacos | 2.7-31.7 | 6.3-40.5 | 0-30 | 0-42.9 | 0-29 | 0-5 | 0 | 0-7.1 |
| Etiología desconocida | 11-28.3 | 13-44.3 | 14.3-20 | 42.9 | 0-33.3 | 14-15 | 0 | 7.1-22 |

EHAP: Enfermedad hepática autoinmune primaria; CBP: Colangitis biliar primaria; HAI: Hepatitis autoinmune; HNR: Hiperplasia nodular regenerativa; LES: Lupus eritematoso sistémico; AR: Artritis reumatoide; ES: Esclerosis sistémica; EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo; SSp: Síndrome Sjögren primario; PM/DM: Polimiositis/dermatomiositis; OAA: Osteoartritis del adulto; CH: Cirrosis hepática.

rofecoxib, valdecoxib y meloxicam) pueden causar incrementos leves de transaminasas, en torno a 3 veces el límite superior de la normalidad, en pacientes asintomáticos, habitualmente reversibles tras suspender el AINE, aunque pueden recurrir si se prescriben de nuevo (106). Los pacientes con LES y AR, además, tienen un mayor riesgo de toxicidad hepática con la prescripción de ácido acetilsalicílico o ibuprofeno, incluso con una dosis diaria menor de la habitual, especialmente en pacientes que están en tratamiento con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos (105).

1.2.4.2. Fármacos moduladores de la enfermedad (FAME)

Los FAME que causan toxicidad hepática son muchos, pero entre ellos destaca especialmente el metotrexate (MTX) (anexo 7) (107). El 15% de los pacientes en tratamiento con MTX a largo plazo presentan elevaciones intermitentes, habitualmente autolimitadas, de transaminasas (108). Sin embargo, el 1,1% se acompaña de EHNA, que puede progresar a una CH, que es uno de los efectos adversos más graves del tratamiento con MTX. Los mecanismos de toxicidad hepática del MTX no son bien conocidos, pero el desarrollo y la progresión de la hepatopatía crónica podrían estar relacionados con el metabolismo celular del fármaco combinado con otros factores relacionados con el fármaco, el huésped y el medio ambiente (105, 109, 110). Las recomendaciones pre-tratamiento y respecto la monitorización hepática durante el periodo de tratamiento quedan reflejadas en la tabla 9.

La azatioprina (AZA) es una tiopurina y profármaco de la 6-mercaptopurina que se metaboliza en compuestos análogos de la purina (6-tioguanina nucleótido metiltioinosina monofosfato, tioguanina trifosfato y tio-deoxiguanosina trifosfato) con capacidad de incorporarse selectivamente en el ADN de las células, particularmente los linfocitos, que se replican rápidamente con amplios efectos inhibidores sobre el sistema inmunitario. Como resultado, la toxicidad de la AZA varía en función de los polimorfismos genéticos de las enzimas críticas en sus rutas metabólicas, particularmente la tiopurina metiltransferasa (105).

Las reacciones adversas hepáticas ocurren en un 2% de los pacientes tratados y, habitualmente, se resuelven con la retirada del fármaco, pero existen casos notificados de resolución tardía. Entre las afecciones hepatobiliares descritas con el tratamiento crónico con AZA se encuentran: la *hepatitis colestásica aguda ó síndrome de hipersensibilidad*, la

peliosis hepática, HNR, síndrome de obstrucción sinusoidal, la enfermedad venooclusiva, el linfoma de células T hepatoesplénico, y también, el carcinoma hepatobiliar (o colangiocarcinoma), todas ellas presentes de forma ocasional, en tratamientos a largo plazo (108,111–113).

1.2.4.3. FAME biológicos

1.2.4.3.1. FÁRMACOS ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

La incidencia de hepatotoxicidad de los fármacos anti factor de necrosis tumoral (Anti-TNF) se sitúa en torno a 1/16.500 pacientes y año, en particular cuando se usan en combinación con otros fármacos inmunosupresores, como MTX.

Respecto al riesgo de reactivación de la infección por VHB (52%), se considera que cualquier condición virológica previa puede cambiar tras el inicio del tratamiento (portador activo, portador inactivo, infección resuelta), lo que obliga a la profilaxis o tratamiento en determinadas situaciones, principalmente en aquellos tratados con infliximab. Algunos autores consideran que la terapia anti-TNF puede ser beneficiosa en los pacientes con infección crónica por VHC, por su efecto sobre las células CD4 (114).

1.2.4.3.2. RITUXIMAB

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra linfocitos B CD20-positivos, que induce la apoptosis y la citotoxicidad mediada por el complemento. A nivel hepático, se ha observado la reactivación de la hepatitis del VHB, en algunos casos con progresión a IH fulminante y muerte (108,115). El cribado pre-tratamiento y la terapia antiviral profiláctica, durante los 6 a 12 meses posteriores al tratamiento con RTX, reducen el riesgo de reactivación del VHB. A diferencia del VHB, la reactivación del VHC con RTX es poco común (108).

Tabla 9. Factores de riesgo de hepatotoxicidad del MTX en pacientes con EAS y su prevención (107)

| Factores de riesgo para cirrosis y fibrosis con MTX a largo plazo | |
|---|---|
| - | Consumo de etanol |
| - | Esteatohepatitis grasa no alcohólica |
| - | Hepatitis viral crónica |
| - | Enfermedades hepáticas autoinmunes |
| - | Enfermedades hereditarias |
| - | Diabetes mellitus |
| - | Obesidad |
| - | Hiperlipidemia (síndrome metabólico) |
| - | Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos |
| - | Ausencia de suplementos de folato |
| - | Dosis acumulada de MTX > 4.500 mg |
| - | Dosis semanal > 20 mg |
| - | Pauta diaria |
| Evaluación de la hepatotoxicidad por MTX | |
| 1. Pruebas de función hepática cada 4 a 12 semanas que incluyan transaminasas, fosfatasa alcalina, proteína y bilirrubina, | |
| 2. Biopsia hepática en caso de elevación de las pruebas de función hepática por encima de 6 veces el límite superior de la normalidad en el transcurso de 1 año. | |
| 3. Suplementación de ácido fólico | |

MTX: Metotrexate

1.2.4.4. Tratamiento de la HTP

1.2.4.4.1. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA (ARE)

En la actualidad, los antagonistas del receptor de la endotelina (ARE) (bosentan, ambrisentan, macitentan) están indicados para el tratamiento de la HAP y las UD en la ES. El tratamiento con bosentan, el primer ARE de acción dual aprobado en 2001 como tratamiento oral para la terapia de la HAP, se ha asociado con un aumento de la incidencia de transaminasas hepáticas elevadas, dosis dependiente, acompañado de un aumento de las sales biliares plasmáticas y de la FA.

Clínicamente, la incidencia de hepatotoxicidad en pacientes en tratamiento con ambrisentan o macitentan es menor que la observada en el tratamiento con bosentan (anexo 8). Las diferencias en el grado de afección hepática de los distintos ARE se ha relacionado con la estructura química del fármaco y un escaso metabolismo a través del citocromo CYP3A4 (116–118).

1.2.4.4.2. RIOCIGUAT

Riociguat es un nuevo fármaco, estimulante de guanilato ciclasa soluble (GCS), aprobada para el tratamiento de la HAP y la hipertensión secundaria al tromboembolismo pulmonar crónico inoperable y el persistente o recurrente después de la cirugía. El hígado está involucrado tanto en la eliminación de la droga como del metabolito activo de riociguat, pero los modelos farmacocinéticos realizados sobre la población con HAP no muestran ninguna alteración de los TFH (p. ej., albúmina, bilirrubina), para cualquier estadio de la clasificación de Child-Pugh. En estos mismos modelos, se ha observado que fumar aumenta el metabolismo de riociguat y sus derivados activos en un 51% en pacientes con IH moderada (Child-Pugh B), en comparación con controles sanos y, por lo tanto, se debe tener especial cuidado durante el ajuste de dosis individual en estos pacientes (anexo 8) (119).

1.2.4.4.3. SELEXIPAG

Selexipag es un agonista selectivo de larga duración del receptor IP de la prostaciclina. Selexipag es rápidamente metabolizado dando lugar a su principal metabolito (ACT-333679), que es 37 veces más potente. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento a largo plazo de la HAP en pacientes adultos en clase funcional II-III de la OMS, en terapia de combinación con un ARE y/o un inhibidor de la PDE-5, con respuesta parcial, o en monoterapia, en pacientes que no son candidatos a estas terapias. Desde el punto de vista de la seguridad, selexipag presenta un perfil toxicológico significativo, ligado mayoritariamente a su mecanismo de acción. En general, los eventos adversos son más comunes durante la fase de ajuste posológico que durante el tratamiento de mantenimiento, si bien mayoritariamente se trata de efectos de carácter transitorio y controlable, sin afección hepática valorable (anexo 8) (120).

1.2.5. Enfermedades hepáticas autoinmunes primarias (EHAP)

El vínculo entre las EHAP y las EAS se remonta a mediados de la década de 1950 (121), cuando se acuñó por primera vez el término "Hepatitis lupoides" para describir los hallazgos propios de la hepatitis crónica activa asociados a células LE y manifestaciones menores del LES.

En base al tejido diana, es posible diferenciar la HAI, la CBP y la CEP (102). La HAI es una enfermedad rara que es el resultado de una destrucción autoinmune de los hepatocitos, que se manifiesta con niveles altos de ALT hepática y de AA que pueden ser específicos de la enfermedad (anexo 9) (122). La CBP y la CEP son enfermedades colestásicas autoinmunes crónicas que afectan al árbol biliar. La patogenia y el tratamiento varían en función del espectro clínico, pero las tres comparten vías comunes de daño hepático inmuno-mediado, que implica el reclutamiento hepático de linfocitos T CD4 y CD8 y células plasmáticas que reconocen y destruyen las células hepáticas con el desarrollo posterior de fibrosis hepática y progresión a IH (123,124).

La epidemiología es similar a la de otros trastornos autoinmunes raros y refleja mecanismos patogénicos compartidos; es el caso del hallazgo de epitelitis autoinmune (125), propia del tejido glandular de los pacientes afectados de CBP y SSP; las alteraciones de laboratorio comunes, como es el caso de la hipergammaglobulinemia (126) o la

positividad de los ANA (127); y más importante aún, la respuesta a estrategias terapéuticas superpuestas, ya que, los GC representan la terapia de primera línea en muchos casos (anexo 10) (128).

Las EAS se encuentran en casi el 20% de los pacientes con EHAP y pueden asociarse con diferentes pronósticos para los pacientes. Desde los primeros casos descritos, diversos autores han demostrado las asociaciones entre la EHAP y las EAS, incluida la ES (129) y el SSp (130) (tabla 10). La HAI se describió originalmente en asociación con manifestaciones propias de LES y actualmente se encuentra asociada con MEH autoinmunes en el 20% a 50% de los pacientes, siendo las más comunes la ETAI, la diabetes mellitus, el SSp, la AR y la colitis ulcerosa, especialmente en mujeres con HAI tipo 1, de edad avanzada (121).

La CEP es una enfermedad colestásica crónica hepática, progresiva, de origen desconocido, caracterizada por la inflamación crónica de los conductos biliares de cualquier tamaño, incluidos los conductos biliares extrahepáticos, asociada a una morbimortalidad significativa. Las principales EA asociadas a la CEP son la enfermedad inflamatoria intestinal (70%), en sus formas más leves, y la psoriasis cutánea. Sin embargo, la asociación con EAS ha sido escasamente descrita y suelen ser síndromes de superposición (121).

Los AA séricos representan el sello distintivo de la HAI y la CBP, pero no de la CEP, y suelen ser positivos años antes del diagnóstico (anexo 11) (123,124). Los ANA séricos fueron los primeros AA observados en los pacientes con HAI, hace más de 50 años, y sigue siendo el marcador más sensible de HAI, especialmente con un patrón homogéneo o moteado. Los anticuerpos anti-músculo liso (AML), al igual que los ANA no se consideran específicos de la HAI, ya que también pueden detectarse en enfermedad hepática avanzada de otra etiología, enfermedades infecciosas y otras enfermedades autoinmunes (121). Respecto a la CEP, su asociación con los AA y las EAS ha sido escasamente descrita, lo que sugiere una patogenia diferente (121).

Por su especial relevancia, la asociación entre la CBP y las EAS se comentará a continuación.

Tabla 10. Prevalencia de EAS en pacientes con EHAP

| EHAP | EAS asociadas | Referencias |
|--|----------------------|--------------------|
| Hepatitis autoinmune | | |
| Enfermedades autoinmunes sistémicas | 27-50% | (131,132) |
| Lupus eritematoso sistémico | 3-9% | (131,133) |
| Síndrome de Sjögren primario | 7% | (121) |
| Artritis reumatoide | 2-4% | (121) |
| Esclerosis sistémica | 9-13% | (131,134) |
| Colangitis biliar primaria | | |
| Enfermedades autoinmunes sistémicas | 30-60% | (135-137) |
| Lupus eritematoso sistémico | 1,8-3% | (135,138) |
| Síndrome de Sjögren primario | 6-30% | (135,138,139) |
| Artritis reumatoide | 1,8-10% | (135,138,140) |
| Esclerosis sistémica | 2-12% | (135,136,138) |
| Síndromes de superposición | | |
| Enfermedades autoinmunes sistémicas | 21% | (141) |
| Lupus eritematoso sistémico | 2,8% | (141) |
| Síndrome de Sjögren primario | 8,4% | (141) |
| Artritis reumatoide | 4,2% | (141) |
| Esclerosis sistémica | 1,4% | (141) |

EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas; EHAP: Enfermedad hepática autoinmune primaria

1.2.6. Colangitis biliar primaria

La CBP, antes conocida como cirrosis biliar primaria, es una EHAP caracterizada por la detección en suero de anticuerpos antimitocondriales (AMA), muy específicos de la enfermedad, y por la destrucción progresiva de los conductos biliares intrahepáticos, seguido de colestasis crónica, inflamación y fibrosis portal, que puede conducir a la IH (anexo 12).

La historia natural de la CBP varía significativamente entre individuos afectados, desde pacientes asintomáticos ó con una lenta progresión del proceso inflamatorio hasta pacientes sintomáticos, con un curso rápidamente progresivo. Los factores que influyen en la gravedad de la enfermedad, y una progresión tan variable, son desconocidos (142). Sin embargo, se han identificado como factores de mal pronóstico el sexo femenino, una edad menor y la positividad de los ANA y anti-gp210 (34,138,143–145).

En las últimas décadas, el reconocimiento de la hepatopatía en fase más precoz ha modificado la evolución natural de la enfermedad debido al mayor porcentaje de casos de CBP diagnosticados en fase asintomática (20-60%), a diferencia de las primeras series descritas que incluían, mayoritariamente, pacientes diagnosticados en fases avanzadas (146). Además, el empleo de ácido ursodesoxicólico (UDCA) ha permitido que, en la actualidad, la supervivencia sea comparable a la de la población general (142,147,148). Tanto es así que, recientemente, la nomenclatura de CBP ha cambiado el término cirrosis por colangitis, que es más preciso y elimina el estigma asociado al abuso del alcohol y el mal pronóstico de la cirrosis (147).

De acuerdo con los criterios de la *European Association for the Study of the Liver*, se considera que la evidencia bioquímica de colestasis hepática y la detección de AMA en suero, a títulos significativos, son criterios suficientes para establecer el diagnóstico de CBP. La confirmación de la histología típica en la BH en estos pacientes sigue siendo controvertida, ya que algunos autores consideran que el manejo clínico no cambia significativamente, aparte de la necesidad de monitorizar la aparición de HC, si se detecta cirrosis (149,150).

Los pacientes con CBP típicamente tienen altos niveles de AMA, marcador serológico específico de la enfermedad, dirigidos contra los componentes de la proteína de unión E2 y E3 del complejo piruvato deshidrogenasa y los componentes E2 del 2-oxo glutarato deshidrogenasa y complejos de cadena ramificada 2-oxoácido deshidrogenasa

(146,149). Cuando se emplean técnicas sensibles de inmunoensayo ligado a enzimas frente los 3 autoantígenos conocidos, los AMA se detectan en el 90-95% de los pacientes con CBP, comparado con menos del 1% de individuos sanos (151). La detección de AMA puede preceder en años el inicio de la CBP y muchos de estos pacientes nunca desarrollarán síntomas hepáticos relevantes, de manera que la correlación entre el título de AMA y la gravedad de la hepatopatía es motivo de controversia (152,153).

Por otra parte, en el 52% de los pacientes con CBP pueden detectarse ANA con un patrón específico moteado nuclear (17%), dirigido contra el antígeno Sp100 intranuclear (34%) y la proteína de la leucemia promielocítica (PLM), o perinuclear circular, dirigido contra ciertos antígenos de la envoltura nuclear, como gp210, receptor B de laminina y la nucleoproteína p62 (121).

Los ACA, considerados como marcador serológico específico de la ES, están presentes entre el 9%-30% de los pacientes con CBP (154). El significado clínico de los ACA en los pacientes con CBP está por definir, entre marcador preclínico de la EScl, una forma subclínica de la misma, ó simplemente, un epifenómeno resultado de la desregulación inmune presente en la CBP (34,143,144). Por otra parte, en el 30-60% de los pacientes con CBP se identifica una EA extrahepática (135,138,142), siendo el SSp y la ES las más comunes (tabla 10). Se estima que aproximadamente el 3,9-15% de los pacientes con CBP asocian ES (CBP-ES) (137,154,155).

A pesar de la eficacia de la terapia con AUDC, hasta el 40% de los pacientes con CBP tienen una respuesta bioquímica incompleta, que se asocia a un mayor riesgo de progresión de la hepatopatía y menor supervivencia (149). En los últimos años, el ácido obeticólico, un nuevo derivado humano del ácido quenodesoxicólico, que actúa como agonista del receptor de la hormona nuclear receptor X farnesoide, regulador de la síntesis y el transporte de ácidos biliares, ha conseguido la aprobación por la AEMPS para poder emplearse en combinación con el AUDC en pacientes con CBP y respuesta incompleta al AUDC o como monoterapia en aquellos que intoleran el AUDC (146,156).

1.2.7. Colangitis biliar primaria con AMA negativo

El término colangitis autoinmune se acuñó por primera vez para indicar pacientes con CBP con determinación negativa de AMA (CBP-sin AMA), posiblemente con ANA sérico positivo. Diferentes estudios han resaltado las similitudes clínicas, bioquímicas e

histológicas de estos pacientes respecto la CBP clásica (CBP-AMA), de manera que la historia natural y las condiciones autoinmunes asociadas a pacientes con CBP, con o sin AMA, son similares. Sin embargo, debido a que el perfil de AA de la CBP-sin AMA es parecido al de la HAI con positividad para los ANA y / o AML, resulta imprescindible realizar un estudio histológico hepático para obtener un diagnóstico correcto (157). La revisión retrospectiva de estos pacientes, muestra que el 12% de ellos asocian un diagnóstico histológico típico de CBP sin marcadores específicos de AA. No es infrecuente que los pacientes CBP y detección de ANA positiva sean AMA negativo, posiblemente debido a un efecto de enmascaramiento de los anticuerpos en los sueros. Por este motivo, en pacientes con sospecha clínica de CBP-sin AMA, se puede buscar la presencia de ANA específicos de CBP como apoyo adicional al diagnóstico.

1.2.8. Hiperplasia nodular regenerativa

La hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado es una enfermedad rara que se caracteriza por múltiples nódulos regenerativos en el parénquima hepático que pueden conducir a hipertensión portal no cirrótica. La presencia de una fibrosis mínima o nula en las áreas perisinusoidales o periportales distingue la HNR de otras causas de HTP no cirrótica (158). La HNR suele ser un hallazgo incidental en el estudio de un paciente con DHB bioquímica, con dolor abdominal crónico ó sangrado por varices esofágicas ó ascitis secundarios a hipertensión portal no cirrótica

Aunque nuestro conocimiento actual se limita a informes de casos únicos y series de casos, el número de pacientes que reciben el diagnóstico de HNR ha aumentado espectacularmente en los últimos años, la mayoría de ellos asociados a otras enfermedades (anexo 13) (159,160). De ellas, las conectivopatías, los trastornos vasculares y las enfermedades hematológicas han sido las más comunes; sobre todo la AR, presente en casi la quinta parte de los casos descritos, habitualmente como síndrome de Felty.

1.3. Enfermedad hepática asociada a la ES

La evidencia disponible en la actualidad refleja que el riesgo relativo de DHB en pacientes con ES es 2,5-4,3 veces superior respecto la población general (161) y no es infrecuente el hallazgo de una alteración en los TFH realizados en los seguimientos rutinarios de la enfermedad (97). En las escasas series publicadas sobre DHB en cohortes de pacientes con ES, la CBP es la enfermedad hepática diagnosticada con más frecuencia en los pacientes con DHB-ES seguido de la HNR.

La superposición CBP en pacientes con ES (ES-CBP), en su momento definida con el epónimo de Síndrome de Reynolds (162), es conocida y su prevalencia se sitúa en torno al 2-2,5% (34,165). Los datos epidemiológicos muestran que la CBP puede estar presente en los dos subtipos cutáneos más comunes de ES, siendo más habitual entre pacientes con el subtipo EScl, que asocian ACA positivos y manifestaciones clínicas del espectro de la ES (34,40,163,164). La CBP puede aparecer con anterioridad, posterioridad o de forma concomitante al diagnóstico de la ES (34,154).

Cuando comparamos los pacientes CBP-ES y los pacientes con CBP o ES aisladas, los primeros son pacientes de mayor edad, con una duración más larga de la ES (165) y más frecuencia de SSp, respecto pacientes con ES aislada (154,165). Los AMA, clásicamente asociados a la CBP, pueden estar presentes en el 25% de los pacientes con ES (166,167), de manera que la presencia de AMA se correlaciona con la positividad de ACA (138,168).

En 2006, Rigamonti y cols, estudiaron 43 pacientes con CBP-ES frente 86 pacientes con CBP aislada, ajustados por los niveles de bilirrubina inicial, como marcador de referencia para evaluar la severidad hepática. La supervivencia global fue similar en ambos grupos, pero el incremento de la bilirrubina y la necesidad de trasplante hepático fue menor en los pacientes con CBP-ES, respecto los pacientes con CBP aislada (16% vs 26%, respectivamente). En concreto, en los pacientes con CBP-ES, la mortalidad relacionada con causas hepáticas fue baja, sin embargo, la supervivencia global se vio reducida por causas relacionadas con la conectivopatía. Por otra parte, complicaciones infecciosas como la peritonitis bacteriana espontánea fueron más frecuentes en el grupo con CBP-ES (43).

Además de la CBP, la HAI puede estar presente en pacientes con ES, principalmente el subtipo EScl, asociada o no con CBP (97,131,169-174). Otras

alteraciones hepáticas como la HNR (175), la esteatosis o la CEP, también pueden estar presentes en los pacientes con ES. Estas asociaciones han sido descritas en forma de casos clínicos, siendo difícil concluir si estas condiciones se encuentran asociadas a la ES o aparecen de forma coincidente.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La ES es una EAS crónica caracterizada por la tríada de autoinmunidad, vasculopatía obliterante y distintos grados de fibrosis cutánea y visceral, que varían en función de los subtipos cutáneos y del estado inmunológico. Actualmente, se considera que el principal factor pronóstico de la ES es la extensión de la esclerosis cutánea, motivo por el que la mayoría de los expertos en la enfermedad siguen empleando la clasificación propuesta por LeRoy y cols. en 1988, modificada por Leroy y Medsger en 2001. En ella se distinguen 3 grupos de pacientes con ES, el subtipo ES cutánea limitada, el subtipo ES cutánea difusa y la ES limitada o pre-esclerodermia (pre-ES). No obstante, algunos autores –entre los que me encuentro- proponemos separar del grupo de ES cutánea limitada a aquellos pacientes sin esclerosis cutánea y los denominamos ES sine escleroderma, con el simple objetivo de tener en cuenta que existen pacientes con afección orgánica e inmunológica típicos de esclerodermia, pero sin esclerosis cutánea, y que pueden pasar desapercibidos para facultativos no habituados a esta enfermedad. En la literatura, son muy escasos los estudios que han valorado los distintos aspectos de la ES, agrupados según estos 4 subtipos cutáneos, como se está investigando desde el registro RESCLE.

Aunque la alteración hepática no es un hallazgo raro en la esclerodermia, su presencia no se considera característica de la enfermedad. Desde la primera descripción de DHB asociada a ES en 1934, por Milbradt, se han publicado múltiples casos aislados y series cortas de casos que han puesto de manifiesto que el 37-52% de los pacientes con ES sufren algún tipo de afección hepática en algún momento del curso de la enfermedad. Con frecuencia, estos hallazgos se han relacionado con la coexistencia de esteatosis hepática, infección vírica, toxicidad inducida por fármacos o, en particular, enfermedades autoinmunes órgano específicas hepáticas, como la CBP o la HAI.

Los trabajos de investigación que componen esta Tesis Doctoral tienen, como punto en común, profundizar en el estudio de la afección hepatobiliar y la esclerosis sistémica en relación a dos afirmaciones que rigen en la actualidad: 1) se estima que la ES es la EAS que se identifica con mayor prevalencia en pacientes con CBP y, viceversa, 2) la CBP es la principal causa de DHB en pacientes con ES. Aunque varias publicaciones científicas parecen confirmar que la primera estimación es cierta, ninguna de ellas es autóctona y no permite conocer si esta asociación de patologías se ratifica en nuestro país. Respecto a la segunda afirmación, no existe ningún estudio en la literatura que incluya una serie grande de pacientes con ES, que permita describir todas las causas de DHB en estos enfermos, en global y agrupados según 4 subtipos cutáneos, así como su implicación en la

supervivencia. A la luz de lo expuesto, los objetivos principales de esta Tesis Doctoral son el estudio bidireccional de la afección hepatobiliar, en particular autoinmune, y la ES.

3. OBJETIVOS

1. Objetivo principal:

- Establecer la prevalencia de disfunción hepato-biliar en pacientes con ES y descripción de las etiologías.

2. Objetivos secundarios:

- Investigar las características clínicas, biológicas y capilaroscópicas, así como el pronóstico de los pacientes con ES, en relación a la presencia o ausencia de disfunción hepato-biliar, y compararlos según subtipos cutáneos.
- Determinar la prevalencia de EAS en una cohorte de pacientes con CBP, en particular de ES, según subtipos cutáneos.
- Investigar si existe un perfil clínico y biológico específico de los pacientes con CBP-EAS, respecto los pacientes con CBP aislada
- Analizar si existen factores pronósticos relacionados con la CBP asociada a EAS.

4. PUBLICACIONES

4.1. ARTICULO 1

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry



Begoña Marí-Alfonso, MD^{a,b}, Carmen Pilar Simeón-Aznar, MD, PhD^c, Alfredo Guillén-Del Castillo, MD^{b,c}, Manuel Rubio-Rivas, MD, PhD^d, Luis Trapiella-Martínez, MD^e, José Antonio Todolí-Parra, MD^f, Mónica Rodríguez Carballeira, MD, PhD^g, Adela Marín-Ballvé, MD, PhD^h, Nerea Iniesta-Arandia, MDⁱ, Dolores Colunga-Argüelles, MD^j, María Jesús Castillo-Palma, MD, PhD^k, Luis Sáez-Comet, MD, PhD^l, María Victoria Egurbide-Arberas, MD, PhD^m, Norberto Ortego-Centeno, MD, PhDⁿ, Mayka Freire, MD, PhD^o, José Antonio Vargas Hitos, MD, PhD^p, Antonio-J Chamorro, MD, PhD^q, Ana Belen Madroñero-Vuelta, MD PhD^r, Isabel Perales-Fraile, MD^s, Xavier Pla-Salas, MD^t, Rafael A. Fernández-De-La-Puebla, MD, PhD^u, Vicent Fonollosa-Pla, MD, PhD^{b,c}, Carles Tolosa-Vilella, MD, PhD^{a,b,*}, on behalf of RESCLE Investigators¹, Systemic Autoimmune Diseases Study Group (GEAS)

^a Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Parc Taulí, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Sabadell, Barcelona, Spain

^b Department of Medicine, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Unit of Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

^d Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^e Unit of Systemic Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, Spain

^f Department of Internal Medicine, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

^g Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

^h Unit of Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

ⁱ Department of Systemic Autoimmune Diseases, Clinical Institute of Medicine and Dermatology, Hospital Universitario Clínic, Barcelona, Spain

^j Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, Spain

^k Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^l Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^m Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, Spain

ⁿ Unit of Systemic Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Hospital Campus de la Salud, Complejo Universitario de Granada, Granada, Spain

^o Unit of Systemic Autoimmune Diseases and Thrombosis, Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra, Spain

^p Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^q Department of Internal Medicine, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

^r Department of Internal Medicine, Hospital General San Jorge, Huesca, Spain

^s Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, Spain

^t Unit of Systemic Autoimmune Diseases, Department of Internal Medicine, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, Spain

^u Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

This Project was funded by an unrestricted educational scholarship granted by Laboratorios Actelion. Actelion had no access to the data of the RESCLE Registry database. The authors have no conflicts of interest to disclose.

* Corresponding author.

E-mail address: ctolosa@tauli.cat (C. Tolosa-Vilella).

¹ A full list of the RESCLE investigators is given in the appendix.

<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.004>

0049-0172/© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

ARTICLE INFO

Keywords:

Systemic sclerosis
 SSc sine scleroderma
 Hepatobiliary involvement
 Primary biliary cholangitis
 Autoimmune hepatitis
 Survival

ABSTRACT

Objective: To assess the prevalence and causes of hepatobiliary involvement (HBI) in systemic sclerosis (SSc), to investigate the clinical characteristics and prognosis of SSc patients with HBI (SSc-HBI) and without HBI (SSc-non-HBI), and to compare both groups according to the cutaneous SSc subsets.

Methods: In all, 1572 SSc patients were collected in the RESCLE registry up to January 2015, and all hepatobiliary disturbances were recorded. We investigated the HBI-related characteristics and survival from the entire SSc cohort and according to the following cutaneous subsets: diffuse cutaneous SSc (dcSSc), limited cutaneous SSc (lcSSc), and SSc sine scleroderma (ssSSc).

Results: Out of 1572, 118 (7.5%) patients had HBI. Primary biliary cholangitis (PBC) was largely the main cause ($n = 67$, 4.3%), followed by autoimmune hepatitis ($n = 19$, 1.2%), and anti-mitochondrial negative PBC ($n = 6$, 0.4%). Other causes of HBI were as follows: secondary liver diseases ($n = 11$, 0.7%), SSc-related HBI ($n = 7$, 0.4%), nodular regenerative hyperplasia ($n = 3$, 0.2%), liver cirrhosis ($n = 3$, 0.2%), and HBI of unknown origin ($n = 2$, 0.1%). In multivariate analysis, HBI was independently associated to lesser risk of dcSSc (5.1% vs. 24.4%), and higher frequency of calcinosis (26% vs. 18%), left ventricular diastolic dysfunction (46% vs. 27%), sicca syndrome (51% vs. 29%), and anti-centromere antibodies (ACA, 73% vs. 44%). According to the cutaneous subsets, HBI was associated (1) in lcSSc, to longer time from SSc onset to diagnosis (10.8 ± 12.5 vs. 7.2 ± 9.3 years), sicca syndrome (54% vs. 33%), and ACA (80% vs. 56%); (2) in ssSSc, to sicca syndrome (44% vs. 19%), and (3) in dcSSc, no associations were found. HBI was the cause of death in 2.3% patients but the cumulative survival according to the presence or absence of HBI showed no differences.

Conclusions: HBI prevalence in SSc is 7.5% and dcSSc is the least involved subset. PBC is the main cause of HBI. Patients with SSc-HBI exhibited specific clinical and immunologic profile. Survival is similar for SSc patients with HBI.

© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune systemic disease characterized by an overlapping triad of autoimmunity, obliterative vasculopathy, and variable degrees of skin and visceral fibrosis that mainly depends on the cutaneous subsets and immunological status [1,2]. Hepatobiliary involvement (HBI) associated to SSc was firstly described by Milbradt in 1934 [3]. Although liver disturbance is not a rare finding in scleroderma, its presence is not considered characteristic of SSc. Initially, autopsy series of SSc patients showed a similar prevalence of HBI compared to that of the control population [4,5]. However, further investigations reported the presence of some clinical and biological liver disturbances in 37–52% of SSc patients. Formerly, these findings were assumed to be related to the coexistence with liver steatosis, viral infections, drug-induced toxicity, and other causes [4,6,7]. Nowadays, an organ-specific autoimmune disease such as primary biliary cholangitis (PBC) is considered the main cause of HBI in SSc patients [6–13]. Although no common etiology has been established between SSc and the autoimmune liver disease, several arguments suggest a shared autoimmune basis. First, the presence of the characteristic SSc anti-centromere antibodies (ACA) in 9–30% of PBC patients [14–19]; secondly, the presence of the characteristic PBC anti-mitochondrial antibodies (AMA) in 25% of SSc with no apparent HBI [20,21], and thirdly, the relatively frequent association of SSc and PBC with other organ-specific and organ-nonspecific autoimmune conditions such as Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease, and Sjögren's syndrome [8,10,20–23].

To our knowledge, studies addressed to investigate the prevalence, clinical characteristics, and prognosis related to the presence of HBI in SSc are scarce and heterogeneous. Moreover, no study has described neither the characteristics of SSc patients with HBI according to the cutaneous subsets nor its impact on survival. The present study is a cross-sectional analysis of a large cohort of SSc patients addressed to establish the prevalence of HBI in patients with SSc, to investigate the clinical characteristics and prognosis of SSc patients with and without HBI, and to compare both groups of patients according to the cutaneous subsets. We used a modification of the classification proposed by LeRoy and Medsger [24] on three subsets but patients with SSc sine scleroderma (ssSSc) were considered separately to evaluate whether they show any

difference in HBI. Of note, no data are currently available on the characteristics of SSc patients with HBI (SSc-HBI) and without HBI (SSc-non-HBI) according to these four differentiated SSc subsets in a large population of patients.

Patients and methods

Twenty-one Spanish centers participated in the recruitment of 1572 SSc patients in a registry named RESCLE (Registro de ESCLerodermia as Spanish nomenclature) up to January 2015. All participating centers obtained the Ethics Committee approval and all patients signed the informed consent. We considered SSc diagnosis when patients fulfilled criteria of the modified classification proposed by LeRoy and Medsger [24] and/or the 2013 ACR/EULAR criteria for SSc [25]. Demographic, clinical, immunological, and nailfold capillaroscopic data encompassing 260 variables were collected according to a standard protocol and then entered into a SPSS database.

Clinical data, nailfold capillaroscopy, and immunological features in RESCLE were prospectively collected from 2006 in a multicentre approach following a standardized protocol and retrospectively recorded formerly. Detailed definitions of the cutaneous subsets, clinical features, organ involvements, nailfold capillaroscopy patterns, and immunological features have been published elsewhere [26]. Briefly, HBI was defined by the presence of any of the following diagnoses: Primary autoimmune liver diseases such as PBC, autoimmune hepatitis (AIH), and anti-mitochondrial negative PBC (AMA-negative PBC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) according to the current classification criteria [27–29]. Liver biopsy was performed in 44 out of 73 PBC (60%) and 17 out of 19 AIH (90%) patients. Other diagnoses were nodular regenerative hyperplasia, liver cirrhosis, and secondary liver diseases such as viral infection, fatty infiltration, drug toxicity, or thrombotic event. Liver disturbances that persisted more than 6 months with no known cause other than SSc were classified as SSc-related HBI but they were considered of unknown origin when the cause of liver disease was not recorded by RESCLE investigators upon request. Treatment with endothelin-receptor antagonists (ERA) cyclophosphamide (CYC), mycophenolate (MYC), azathioprine (AZA) and/or methotrexate (MTX) were recorded and analyzed because of their potential hepatotoxic adverse effect. HBI was

considered drug-nonrelated when the liver alteration persisted despite drug withdrawal for six months. Sjögren syndrome was defined by fulfillment of the American-European Consensus Group criteria for Sjögren's syndrome [30].

Causes of death

Causes of death were classified as related and nonrelated to SSc. Pulmonary, cardiac, and renal causes of death were considered SSc-related when no other etiology was identified. SSc-nonrelated death was considered when other cardiovascular comorbidities, malignancies, infections (although related to immunosuppressive treatment), or HBI were the leading cause of death.

Statistical analysis

Statistical evaluation was performed using a contingency table test (χ^2 test or Fisher's exact test) to identify significant differences

or associations between SSc-HBI and SSc-non-HBI patients, both from the whole cohort and according to the following cutaneous subsets: lcSSc, ssSSc, and dcSSc. Differences between continuous variables (mean \pm standard deviation) were determined using the Student *t* test. Differences in Kaplan–Meier survival curves were assessed by log-rank test. Significant differences in disease presentation on univariate comparisons were then retested by forward multivariate logistic regression. $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were carried out by the software SPSS version 20.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL).

Results

Characteristics of SSc patients with and without HBI

Baseline demographic and clinical characteristics for the entire SSc cohort ($N = 1572$), according to the presence ($n = 118$, 7.5%) and absence ($n = 1454$, 92.5%) of HBI are shown in Table 1. Ninety

Table 1
Demographic and clinical characteristics of 1572 SSc patients, with and without hepatobiliary involvement

| Demographic and clinical characteristics, n (%) | Overall SSc 1572 (100%) | SSc-HBI 118 (7.5%) | SSc-non-HBI 1454 (92.5%) | Univariate analysis OR (95% CI) | P |
|--|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------|
| Female gender, n (%) | 1399 (89%) | 111 (94%) | 1288 (89%) | 2.04 (0.94–4.46) | 0.067 |
| SSc subtypes ($N = 1566$) | | | | | |
| Limited cutaneous SSc, n (%) | 924 (59%) | 88 (75.2%) | 836 (57.7%) | 2.23 (1.45–3.43) | < 0.001 |
| Diffuse cutaneous SSc, n (%) | 359 (22.9%) | 6 (5.1%) | 353 (24.4%) | 0.17 (0.07–0.39) | < 0.001 |
| SSc sine escleroderma, n (%) | 166 (10.6%) | 18 (15.4%) | 148 (10.2%) | 1.60 (0.94–2.72) | 0.086 |
| Pre-SSc, n (%) | 117 (7.5%) | 5 (4.3%) | 112 (7.7%) | 0.53 (0.21–1.33) | 0.203 |
| Time of follow-up, mean \pm SD, y | 14.3 \pm 11.6 | 20 \pm 14.0 | 13.9 \pm 13 | – | < 0.001 |
| Age at SSc diagnosis, mean \pm SD, y | 51.7 \pm 15.5 | 56.8 \pm 14.3 | 51.3 \pm 15.5 | – | < 0.001 |
| Age at HBI diagnosis, mean \pm SD, y | – | 60.1 \pm 11.8 | – | – | – |
| Time from first SSc symptom to SSc diagnosis, mean \pm SD, y | 6.4 \pm 9.0 | 9.9 \pm 11.9 | 6.1 \pm 8.8 | – | 0.003 |
| Peripheral vascular manifestations | | | | | |
| Raynaud's phenomenon, n (%) ($N = 1564$) | 1492 (95%) | 114 (97%) | 1378 (95%) | 1.90 (0.59–6.14) | 0.362 |
| Digital ulcers, n (%) ($N = 1572$) | 636 (40%) | 41 (35%) | 595 (41%) | 0.77 (0.52–1.14) | 0.205 |
| Telangiectasia, n (%) ($N = 1566$) | 927 (59%) | 84 (72%) | 843 (58%) | 1.83 (1.21–2.77) | 0.004 |
| Acrosteolysis, n (%) ($N = 1159$) | 101 (8.7%) | 7 (8.5%) | 94 (8.7%) | 0.98 (0.44–2.18) | 1.000 |
| Musculoskeletal involvement | | | | | |
| Calcinosis, n (%) ($N = 1555$) | 282 (18%) | 30 (26%) | 252 (18%) | 1.64 (1.06–2.54) | 0.032 |
| Arthritis, n (%) ($N = 1160$) | 236 (20%) | 13 (16%) | 223 (21%) | 0.72 (0.39–1.33) | 0.323 |
| Myopathy, n (%) ($N = 1161$) | 300 (26%) | 15 (18%) | 285 (26%) | 0.62 (0.35–1.11) | 0.117 |
| Tendon friction rubs, n (%) ($N = 1160$) | 67 (5.8%) | 3 (3.7%) | 64 (5.9%) | 0.60 (0.18–1.96) | 0.620 |
| Digestive involvement | | | | | |
| Esophagus, n (%) ($N = 1565$) | 945 (60%) | 67 (59%) | 878 (61%) | 0.93 (0.63–1.37) | 0.766 |
| Stomach, n (%) ($N = 1121$) | 211 (19%) | 20 (24%) | 191 (18%) | 1.43 (0.84–2.43) | 0.187 |
| Malabsorption, n (%) ($N = 1304$) | 80 (6.1%) | 4 (4.1%) | 76 (6.3%) | 0.64 (0.23–1.79) | 0.512 |
| Lung involvement | | | | | |
| Interstitial lung disease, n (%) ($N = 1566$) | 673 (43%) | 44 (38%) | 629 (43%) | 0.79 (0.53–1.16) | 0.245 |
| Pulmonary hypertension, n (%) ($N = 1326$) | 330 (25%) | 27 (28%) | 303 (25%) | 1.16 (0.73–1.84) | 0.544 |
| Pulmonary arterial hypertension, n (%) ($N = 1332$) | 100 (7.5%) | 7 (7.1%) | 93 (7.5%) | 0.94 (0.43–2.09) | 1.000 |
| Heart involvement | | | | | |
| Pericarditis, n (%) ($N = 871$) | 69 (7.9%) | 4 (6.6%) | 65 (8.0%) | 0.80 (0.28–2.29) | 1.000 |
| Ischemic cardiopathy, n (%) ($N = 873$) | 114 (13%) | 11 (18%) | 103 (13%) | 1.51 (0.76–3.00) | 0.237 |
| Conduction abnormalities, n (%) ($N = 872$) | 172 (20%) | 10 (16%) | 162 (20%) | 0.79 (0.39–1.58) | 0.617 |
| LV diastolic dysfunction, n (%) ($N = 1201$) | 343 (29%) | 44 (46%) | 299 (27%) | 2.28 (1.49–3.48) | < 0.001 |
| Renal involvement | | | | | |
| Scleroderma renal crisis, n (%) ($N = 913$) | 39 (4.3%) | 5 (7.5%) | 34 (4.0%) | 1.93 (0.73–5.10) | 0.199 |
| Sicca syndrome, n (%) ($N = 1567$) | 484 (31%) | 60 (51%) | 424 (29%) | 2.55 (1.74–3.72) | < 0.001 |
| Sjögren's syndrome, n (%) ($N = 1395$) | 90 (6%) | 10 (10%) | 80 (6.2%) | 1.77 (0.89–3.54) | 0.127 |
| Treatment with Treatment with ERA, CYC, MIC, AZA, and/or MTX* | 425 (27%) | 22 (18.6%) | 403 (27.7%) | 0.60 (0.37–0.96) | 0.032 |

SSc-HBI, SSc with hepatobiliary involvement; SSc-non-HBI, SSc without hepatobiliary involvement; OR (95% CI), odds ratio, and 2-sided 95% confidence interval of the mean; LV, left ventricular; ERA: endothelin-receptor antagonists, CYC: cyclophosphamide, MYC: mycophenolate, AZA: azathioprine, MTX: methotrexate; *All data derived from 1572 patients except when indicated ($N =$).

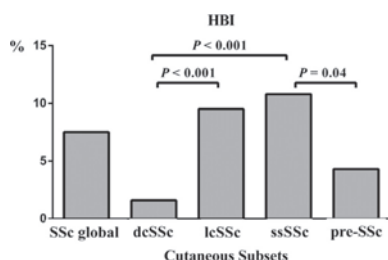


Fig. 1. Prevalence of hepatobiliary involvement (HBI) in SSc and the cutaneous subsets: diffuse cutaneous SSc (dcSSc), limited cutaneous SSc (lcSSc), SSc sine scleroderma (ssSSc), and pre-scleroderma (pre-SSc).

six percent of patients were Caucasian. Gender was predominantly female (89%), and most patients were classified as lcSSc ($n = 924$, 59%) subset followed by dcSSc ($n = 359$, 22.9%), ssSSc ($n = 166$, 10.6%), and pre-SSc ($n = 117$, 7.5%) subsets. Taking into account the cutaneous subsets, results revealed that the prevalence of HBI was similar for lcSSc and ssSSc patients (9.5% and 10.8%, respectively) and that of the ssSSc subset was significantly higher than the prevalence of pre-SSc patients (4.2%). The prevalence of HBI in

dcSSc subset (1.6%) was significantly lower than that of the other three subsets, as shown in Figure 1. Immunological features, nailfold capillaroscopy patterns, causes of death and survival from the entire SSc series and from both SSc-HBI and SSc-non-HBI groups are shown in Table 2. The mean follow-up time for the entire SSc cohort was 14.3 ± 11.6 years and the median survival time from the first SSc symptom was 42.8 (range: 38–47) years. Up to January 2015, 274 (17%) patients died and the cause of death could be identified in 259 patients that were SSc-related in 117 (45%) cases. HBI was the cause of death in only 6 (2.3%) patients. All deceases occurred in the lcSSc subset. Furthermore, characteristics of both HBI and non-HBI groups of patients were investigated according to the cutaneous subsets lcSSc, ssSSc, and dcSSc, and results are shown in Supplementary Tables S1–2, S3–4, and S5–6, respectively. Causes of HBI are summarized in Table 3. Multivariate analysis and Kaplan–Meier cumulative survival for the entire SSc cohort and the cutaneous subsets, according to the presence or absence of HBI are shown in Table 4 and Figure 2, respectively.

HBI associations in patients with SSc

Out of 118, 111 (94%) SSc-HBI patients were female, with a mean age at HBI diagnosis of 60.1 ± 11.8 years old and a mean time of

Table 2

Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 1572 SSc patients, with and without hepatobiliary involvement

| Autoantibodies, nailfold capillaroscopy, and survival, n (%) | Overall SSc 1572 (100%) | SSc-HBI 118 (7.5%) | SSc-non-HBI 1454 (92.5%) | Univariate analysis OR (95% CI) | p |
|--|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------|
| Autoantibodies, n (%) | | | | | |
| Antinuclear antibodies | 1456 (93%) | 108 (92%) | 1348 (93%) | 0.81 (0.41–1.60) | 0.574 |
| ACA (N = 1405) | 648 (46%) | 82 (73%) | 566 (44%) | 3.39 (2.21–5.20) | <0.001 |
| Antitopoisomerase I (N = 1417) | 308 (21.7%) | 10 (9.8%) | 298 (23%) | 0.37 (0.19–0.72) | 0.002 |
| Anti-RNA polymerase III (N = 227) | 30 (13%) | 3 (18%) | 27 (13%) | 1.45 (0.39–5.39) | 0.477 |
| Anti-Ku (N = 271) | 11 (4.06%) | 0 (0.0%) | 11 (4.4%) | – | 1.000 |
| Anti-Pm-Scl (N = 801) | 55 (6.9%) | 1 (1.7%) | 54 (7.3%) | 0.22 (0.03–1.65) | 0.171 |
| Anti-U1 RNP (N = 1379) | 79 (5.7%) | 4 (4.2%) | 75 (5.8%) | 0.71 (0.25–1.98) | 0.650 |
| Anti-U3 RNP (fibrillarine) (N = 99) | 5 (5.1%) | 0 (0.0%) | 5 (5.3%) | – | 1.000 |
| Anti-ThTo (N = 103) | 2 (1.94%) | 0 (0.0%) | 2 (2.0%) | – | 1.000 |
| Anti-Ro (N = 1399) | 183 (13%) | 14 (14%) | 169 (13%) | 1.13 (0.63–2.04) | 0.641 |
| Anti-La (N = 1392) | 44 (3.2%) | 6 (6.3%) | 38 (2.9%) | 2.21 (0.91–5.36) | 0.118 |
| AMA (N = 779) | 78 (10%) | 50 (55%) | 28 (4.1%) | 28.7 (16.4–50.3) | <0.001 |
| ACA and AMA coexistence (N = 1142) | 56 (5%) | 37 (39%) | 19 (1.8%) | 34.52 (18.7–63.7) | <0.001 |
| Nailfold capillaroscopy performed, n (%) (N = 1206) | | | | | |
| Slow pattern | 634 (52.6%) | 55 (58.1%) | 579 (52.1%) | 1.26 (0.83–1.93) | 0.287 |
| Active pattern | 400 (33.2%) | 27 (28.2%) | 373 (33.6%) | 0.79 (0.49–1.25) | 0.364 |
| Non-SSc pattern | 172 (14.2%) | 13 (13.7%) | 159 (14.3%) | 1.77 (0.89–3.54) | 0.127 |
| Death from all causes, n (%) | 274 (17%) | 25 (21%) | 249 (17%) | 1.30 (0.82–2.07) | 0.258 |
| Unknown cause of death, n (%) | 15 (5.5%) | 0 (0.0%) | 15 (6.0%) | – | 0.375 |
| SSc-related causes of death, n (%) (N = 259) | 117 (45%) | 9 (36%) | 108 (46%) | 0.66 (0.28–1.54) | 0.401 |
| Interstitial lung disease | 31 (11.9%) | 1 (4.0%) | 30 (12.8%) | 0.30 (0.04–2.33) | 0.330 |
| Pulmonary hypertension | 41 (15.8%) | 5 (20%) | 36 (15.4%) | 1.48 (0.52–4.19) | 0.554 |
| Interstitial lung disease and pulmonary hypertension | 21 (8.1%) | 1 (4.0%) | 20 (8.5%) | 0.48 (0.06–3.71) | 0.704 |
| Scleroderma renal crisis | 18 (6.9%) | 1 (4.0%) | 17 (7.3%) | 0.57 (0.07–4.46) | 1.000 |
| Ischemic cardiopathy | 6 (2.3%) | 1 (4.0%) | 5 (2.0%) | 2.03 (0.23–18.1) | 0.440 |
| Death not related to SSc, n (%) | 142 (55%) | 16 (64%) | 126 (54%) | 1.52 (0.65–3.59) | 0.401 |
| Death related to HBI, n (%) (N = 21) | 6 (2.3%) | 6 (24%) | – | – | – |
| Time from HBI to death, median \pm SD, y | – | 7.1 \pm 5.8 | – | – | – |
| Cumulative survival from the first SSc symptom | | | | | |
| 5 years | 0.954 | 1.000 | 0.951 | – | – |
| 10 years | 0.912 | 0.989 | 0.906 | – | – |
| 20 years | 0.792 | 0.894 | 0.784 | – | – |
| 30 years | 0.669 | 0.772 | 0.664 | – | – |

HBI, hepatobiliary involvement; SSc-HBI, SSc with hepatobiliary involvement; SSc-non-HBI, SSc without hepatobiliary involvement; ACA, anti-centromere antibodies; AMA, anti-mitochondrial antibodies; All data derived from 1572 patients except when indicated (N=).

Table 3

Causes of hepatobiliary involvement in systemic sclerosis, and according to the cutaneous subsets

| Causes of hepatobiliary involvement | SSc-HBI (n = 118) | lcSSc-HBI (n = 89) | ssSSc-HBI (n = 18) | dcSSc-HBI (n = 6) | pre-SSc-HBI (n = 5) |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| Primary autoimmune liver diseases, n (%) | 92 (78%) | 68 (76.5%) | 15 (83.3%) | 4 (66.6%) | 5 (100%) |
| Primary biliary cholangitis, n (%) | 67 (56.8%) | 48 (54%) | 15 (83.3%) | 1 (16.7%) | 3 (60%) |
| Autoimmune hepatitis, n (%) | 19 (16.0%) | 16 (18%) | 0 (0%) | 2 (33.3%) | 1 (20%) |
| AMA-negative PBC, n (%) | 6 (5.1%) | 4 (4.5%) | 0 (0%) | 1 (16.7%) | 1 (20%) |
| Primary sclerosing cholangitis | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Secondary liver diseases, n (%) | 11 (9.3%) | 7 (7.8%) | 2 (11.1%) | 2 (33.4%) | 0 (0%) |
| SSc-related HBI, n (%) | 7 (5.9%) | 7 (7.8%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Nodular regenerative hyperplasia, n (%) | 3 (2.5%) | 3 (3.4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Liver cirrhosis, n (%) | 3 (2.5%) | 3 (3.4%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Unknown cause of HBI, n (%) | 2 (1.8%) | 1 (1.1%) | 1 (5.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

HBI, hepatobiliary involvement; lcSSc, limited cutaneous SSc; dcSSc, diffuse cutaneous SSc; ssSSc, SSc sine scleroderma; pre-SSc, pre-scleroderma; AMA-negative PBC, anti-mitochondrial negative primary biliary cholangitis.

follow-up of 20 ± 14 years. HBI was identified after SSc diagnosis in 67 (57%) and before in 30 (26%) patients. The remaining cases of HBI were recognized simultaneously. ERA, CYC, MYC, AZA and/or MTX were prescribed less frequently in SSc-HBI patients than in SSc-non-HBI patients. Primary autoimmune liver diseases were the cause of HBI in 92 out of 1572 (5.8%) patients, and PBC was by far the main cause ($n = 67$, 4.3%), followed by autoimmune hepatitis ($n = 19$, 1.2%), and AMA-negative PBC ($n = 6$, 0.4%). Both PBC and AMA-negative PBC reached a prevalence of 4.7%. Less frequent causes of HBI included secondary liver diseases (fatty liver, $n = 4$; viral hepatitis, $n = 3$; drug toxicity by statins, $n = 2$; and congestive liver disease, $n = 2$) in 11 (0.7%) patients and SSc-related HBI in 7 (0.4%), nodular regenerative hyperplasia in 3 (0.2%), liver cirrhosis in 3 (0.2%), and HBI of unknown origin in 2 (0.1%) patients. When PBC was investigated according to the cutaneous subsets, the prevalence in ssSSc was the highest and significantly higher than that of pre-SSc and dcSSc (9% vs. 1.7% and 0.6%; $p = 0.01$ and $p < 0.01$, respectively) and similar to that of lcSSc subset. The prevalence of the latter subset was otherwise higher than that of dcSSc (5% vs. 0.6%; $p < 0.01$). All causes of HBI from the whole SSc cohort and according to the cutaneous subsets are summarized in Table 3. By univariate analysis, the presence of HBI was associated to older age at SSc diagnosis with a significant delay in SSc diagnosis from the first symptom, and also with the presence of telangiectasias and calcinosis. SSc-HBI patients had higher prevalence of left ventricular (LV) diastolic dysfunction and

sicca syndrome but not Sjögren syndrome. Both, ACA and AMA were detected more frequently in SSc-HBI patients unlike anti-topoisomerase I antibodies that were less prevalent. ACA and AMA coexisted more frequently in SSc-HBI compared to SSc-non-HBI patients (39% vs. 1.8%, $p < 0.001$) and the coexistence reached 65% when only individuals with PBC were taken into account. We did not detect any difference in nailfold capillaroscopy patterns between both groups. Mortality rate was similar for both groups of patients and deaths were mainly non-SSc related. In SSc-HBI patients, 6 out of 25 (24%) deaths were by progressive liver disease. Kaplan–Meier survival curves according to the presence or absence of HBI were not different on log-rank test, as shown in Figure 2. Estimated cumulative survival rates of SSc patients with and without HBI at 5, 10, 20, and 30 years from the first SSc symptom were: 100% vs. 95.1%, 98.9% vs. 90.6%, 89.4% vs. 78.4%, and 77.2% vs. 66.4%, respectively. All comparisons between SSc-HBI and SSc-non-HBI patients are summarized in Tables 1 and 2.

HBI associations in patients with lcSSc subset

Out of 1572 patients, 924 (59%) were classified as lcSSc, and HBI was recorded in 89 (9.6%) cases. A total of 81 (92%) patients with lcSSc-HBI were female with nonsignificant differences in gender ratio compared to lcSSc-non-HBI. Mean age at HBI diagnosis was 60.8 ± 11.3 years old and it was diagnosed after SSc diagnosis in 52 (59%) and before in 20 (23%) patients. There were no differences between lcSSc-HBI and lcSSc-non-HBI groups in relation to ERA, CYC, MYC, AZA and/or MTX treatment. Primary autoimmune liver diseases were the cause of HBI in 68 patients, and PBC was largely the main cause ($n = 48$), followed by autoimmune hepatitis ($n = 16$), and AMA-negative PBC ($n = 4$). Less frequent causes of HBI included secondary liver diseases in 7, SSc-related HBI in 7, nodular regenerative hyperplasia in 3, liver cirrhosis in 3, and of unknown origin in 2 patients as shown in Table 3. By univariate analysis, lcSSc-HBI was associated to longer elapsed time from the first SSc symptom to diagnosis (10.8 ± 12.5 years vs. 7.2 ± 9.3 years, $p = 0.015$), longer follow-up period (11.7 ± 10.6 years vs. 8.5 ± 7.7 years, $p = 0.009$), and more frequent presence of telangiectasia (76% vs. 63%, OR = 1.84, $p = 0.019$), and calcinosis (30% vs. 19%, OR = 1.80, $p = 0.024$) than lcSSc-non-HBI patients. There were no differences in pulmonary, or digestive involvements between both groups but lcSSc-HBI patients had more prevalence of LV diastolic dysfunction (43% vs. 28%, OR = 1.96, $p = 0.010$), scleroderma renal crisis (7.1% vs. 1.4%, OR = 5.41, $p = 0.018$), and sicca syndrome (54% vs. 33%, OR = 2.40, $p < 0.001$) as well as ACA (80% vs. 56%, OR = 3.09, $p < 0.001$) and AMA (55% vs. 3.9%, OR = 30.54, $p < 0.001$). ACA and AMA coexisted more frequently in patients with lcSSc-HBI compared to lcSSc-non-HBI (41% vs. 2%, OR = 34.05; $p < 0.001$), and the coexistence reached 72% when only patients with PBC

Table 4
Multivariate analysis of SSc patients and the cutaneous subsets according to the presence or absence of hepatobiliary disease. Only variables with > 75% of the data were included in the model

| SSc patients evaluated, n (%) | Multivariate analysis OR (95% CI) | p |
|--|-----------------------------------|---------|
| SSc-HBI patients, overall, n = 1008 (64%) | | |
| Diffuse cutaneous SSc | 0.18 (0.05–0.60) | 0.005 |
| Time from first SSc symptom to SSc diagnosis | 1.02 (1.01–1.04) | 0.022 |
| Calcinosis cutis | 1.80 (1.07–3.05) | 0.028 |
| Left ventricular diastolic dysfunction | 1.73 (1.07–2.80) | 0.027 |
| Sicca syndrome | 2.03 (1.27–3.26) | 0.003 |
| Anti-centromere antibodies | 1.86 (1.09–3.17) | 0.023 |
| lcSSc-HBI patients, n = 776 (84%) | | |
| Time from first SSc symptom to SSc diagnosis | 1.03 (1.01–1.05) | 0.012 |
| Sicca syndrome | 1.96 (1.20–3.20) | < 0.001 |
| Anti-centromere antibodies | 2.64 (1.48–4.72) | < 0.001 |
| ssSSc-HBI patients, n = 166 (100%) | | |
| Sicca syndrome | 3.43 (1.24–9.48) | 0.018 |

SSc, systemic sclerosis; lcSSc-HBI, limited cutaneous SSc with hepatobiliary involvement; ssSSc-HBI, SSc sine scleroderma with hepatobiliary involvement.

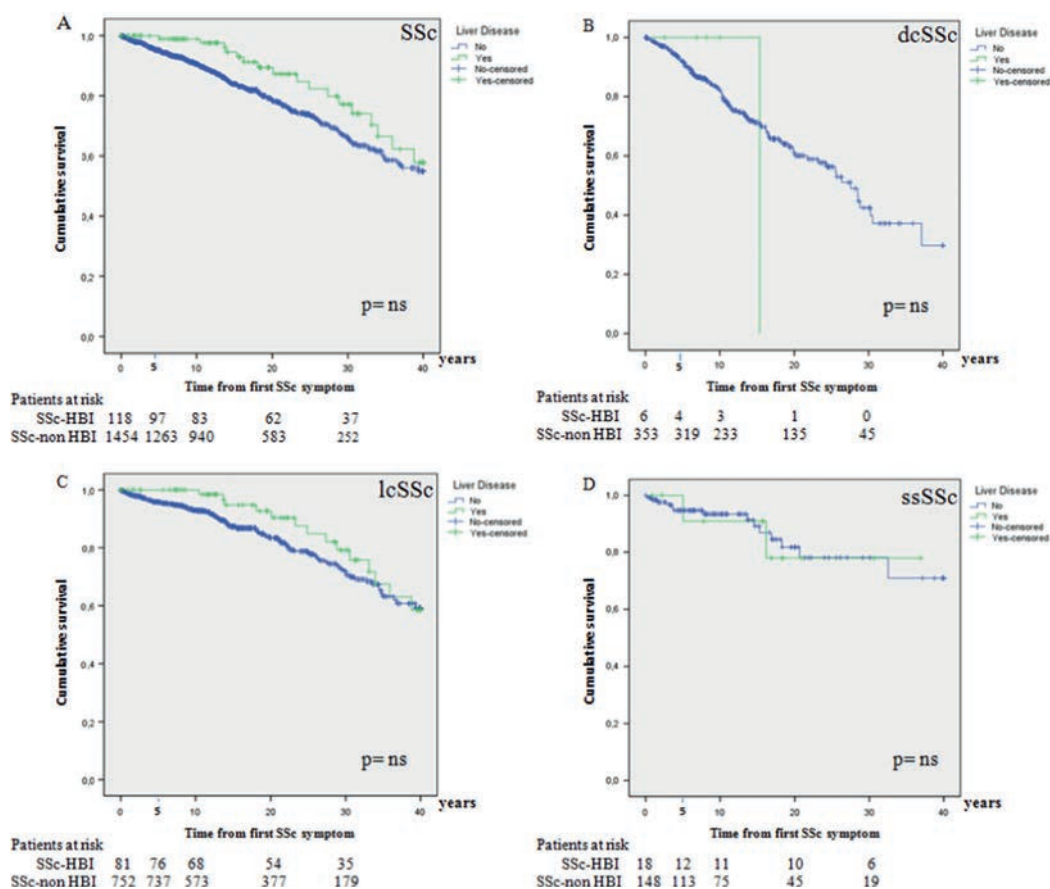


Fig. 2. Kaplan–Meier survival for patients with and without hepatobiliary involvement in the (A) SSc cohort and the following cutaneous subsets: (B) diffuse cutaneous SSc, (C) limited cutaneous SSc, and (D) SSc sine scleroderma.

were taken into account. The prevalence of antinuclear antibodies and other antigenic specificities as well as the capillaroscopy patterns were not different between groups. Mortality rate was higher in patients with lcSSc-HBI (24% vs. 15%, OR = 1.73, $p = 0.047$), mainly from SSc-nonrelated causes. HBI was the leading cause of death in 6 (28.5%) out of 21 patients. Kaplan–Meier survival curves according to the presence or absence of HBI were not different on log-rank test, as shown in Figure 2. Estimated cumulative survival rates of lcSSc patients with and without HBI at 5, 10, 20, and 30 years from the first SSc symptom were 100% vs. 95.8%, 100% vs. 92.9%, 92.7% vs. 84.3%, 79.3% vs. 71.2%, respectively. All data are summarized in Supplementary Tables S1 and S2.

HBI associations in patients with ssSSc subset

Out of 1572 patients, 166 (11%) were classified as ssSSc and HBI was recorded in 18 (11%) patients. All patients were female and mean age at HBI diagnosis was 57.8 ± 15.8 years old. There were no differences between ssSSc-HBI and ssSSc-non HBI groups in relation to ERA, CYC, MYC, AZA and/or MTX treatment. PBC was by far the main cause of HBI ($n = 15$), followed by secondary liver diseases ($n = 2$), and of unknown origin ($n = 1$) as shown in Table 3. By univariate analysis, ssSSc-HBI was

associated to gastric involvement (45% vs. 15%, OR = 4.85, $p = 0.023$), and sicca syndrome (44% vs. 19%, OR = 3.43, $p = 0.029$). The presence of AMA was the unique more prevalent immunological parameter in patients with ssSSc-HBI (75% vs. 8.3%, OR = 33; $p < 0.001$), and ACA and AMA coexisted more frequently (53% vs. 5%, OR = 21.2; $p < 0.001$) in this group of patients. Nailfold capillaroscopy patterns as well as mortality, causes of death, and median survival time from the first symptom were similar for both groups. In ssSSc-HBI patients, the cause of death was mainly related to SSc, but none was HBI-related. Kaplan–Meier survival curves according to the presence or absence of HBI were not different on log-rank test, as shown in Figure 2. Estimated cumulative survival rates of ssSSc patients with and without HBI at 5, 10, 20 and 30 years from the first SSc symptom were 100% vs. 94.6%, 90.9% vs. 93.3%, 90.9% vs. 81.8%, 77.9% vs. 71.0%, respectively. All data are summarized in Supplementary Tables S3 and S4.

HBI associations in patients with dcSSc subset

Out of 1572 patients, 359 (22.9%) were classified as dcSSc and HBI was recorded in only 6 (1.6%) patients. All patients were female and mean age at HBI diagnosis was 57.4 ± 7.4 years old.

There were no differences between dcSSc-HBI and dcSSc-non-HBI groups in relation to ERA, CYC, MYC, AZA and/or MTX treatment. Causes of HBI were as follows: PBC in 1 case, AMA-negative PBC in 1 case, autoimmune hepatitis in 2 cases, and secondary liver diseases in 2 cases, as shown in [Table 3](#). Univariate analysis revealed no significant differences in any comparison. Kaplan-Meier survival curves according to the presence or absence of HBI were not different on log-rank test, as shown in [Figure 2](#). All data are summarized in [Supplementary Tables S5 and S6](#).

Multivariate analysis of HBI in SSc patients

A logistic regression model including significant associations in univariate analysis was performed for the whole SSc cohort and also according to the cutaneous subsets. Only variables with > 75% of the data were included in the multivariate analysis that is summarized in [Table 4](#). Independent variables from the SSc cohort associated to HBI were: lesser risk of dcSSc subset, longer elapsed time from SSc onset to its diagnosis and higher risk of calcinosis cutis, LV diastolic dysfunction, sicca syndrome, and ACA. According to the cutaneous subsets, HBI was associated: (1) in lcSSc subset, to longer elapsed time from SSc onset to diagnosis, sicca syndrome, and ACA; (2) in ssSSc subset, to sicca syndrome, and (3) in dcSSc subset, no associations were found.

Discussion

In this cross-sectional analysis of 1572 SSc patients recruited in a large ongoing Spanish multicenter registry named RESCLE, HBI was recorded in 7.5% of patients. To our knowledge, this is the first study that best estimates the prevalence of HBI in a large series of patients with SSc and assesses the characteristics of SSc-HBI and SSc-non-HBI patients both from the entire cohort and according to the cutaneous subsets. Results from our study revealed that the prevalence of HBI was similar for lcSSc and ssSSc patients (9.5% and 10.8%, respectively) in agreement with previous studies, which reported similar clinical and immunological characteristics for both subsets except for a higher prevalence of peripheral vascular manifestations in the former [31,32]. As expected, the prevalence of HBI was significantly lower in dcSSc patients (1.6%) than in any other subset. Liver disturbance was diagnosed after SSc diagnosis in 57% and previously in 26% of patients. Primary autoimmune liver diseases accounted for 77% of all HBI causes and 5.8% of the SSc cohort. Primary biliary cholangitis was largely the main cause (4.3%) followed by autoimmune hepatitis (1.2%), and AMA-negative PBC (0.4%). Less frequent causes of HBI included secondary liver diseases in 0.7%, SSc-related HBI in 0.4%, nodular regenerative hyperplasia in 0.2%, liver cirrhosis in 0.2%, and HBI of unknown origin in 0.1%. Univariate analysis showed that SSc-HBI patients elapsed more time from the first SSc symptom to diagnosis, were older at SSc diagnosis, and had longer follow-up time. They also had higher prevalence of telangiectasies, calcinosis cutis, LV diastolic dysfunction, sicca syndrome, and both ACA and AMA while that of the antitopoisomerase I antibodies was lower than SSc-non-HBI patients. Multivariate analysis confirmed that patients with SSc-HBI were rarely classified as dcSSc subset and the elapsed time from the first SSc symptom to SSc diagnosis was longer. Calcinosis cutis, LV diastolic dysfunction, sicca syndrome, and ACA were all independently associated to HBI. Time from the first SSc symptom to diagnosis was longer in lcSSc-HBI patients and they had higher prevalence of sicca syndrome and ACA. Sicca syndrome was the only feature significantly associated to ssSSc-HBI patients.

Calcinosis cutis was detected in 18% of our SSc cohort and was significantly associated to SSc-HBI (26%) patients. Probably, their

relationship may be explained by the higher prevalence of PBC in patients with lcSSc. It is known that calcinosis is usually a long-term manifestation of SSc commonly associated to lcSSc and ACA as recorded in SSc-HBI patients [33]. LV diastolic dysfunction has been reported in 17.7–44% of SSc by some authors and several arguments suggest that it may be related to the presence of myocardial fibrosis as a result of recurrent ischemia-reperfusion injury at the microvascular bed [34,35]. In our study, LV diastolic dysfunction involved almost half of SSc-HBI patients. Factors associated to that heart manifestation such as systemic arterial hypertension, coronary artery disease, interstitial lung disease, and PH were not significantly present in SSc-HBI patients. Nevertheless, these patients were older at SSc diagnosis, elapsed more time from the first SSc symptom to diagnosis, and had longer length of follow-up, factors associated to LV diastolic dysfunction [34,35]. Sicca syndrome was present in 31% of our SSc cohort and more frequently recorded in SSc-HBI (51%) patients. Nevertheless, Sjögren's syndrome was diagnosed only in 10% of the SSc cohort with nonsignificant predominance in the HBI group. These results were similar to those obtained from lcSSc-HBI and ssSSc-HBI patients. In recent studies, sicca symptoms were observed in up to 71% of SSc patients while Sjögren's syndrome was diagnosed only in 14–34%. It might be explained by the features identified on biopsy samples, which showed fibrosis occurring around capillaries and excretory ducts in most patients rather than lymphocytic infiltration of exocrine glands, more associated to Sjögren's syndrome. Although the prevalence of Sjögren's syndrome in our study was not significantly higher in SSc patients with PBC, these diseases share some autoimmunity disturbances involving B cells, T-cytotoxic cells, and T-helper cells, which support the hypothesis that some autoimmune conditions trend to cluster in a mosaic of syndromes known as polyautoimmunity [36–40]. ACA were more frequently detected in patients with SSc-HBI and their presence may be related to the lcSSc subset predominance in which ACA are the most common autoantibodies [41].

Although it is recognized that liver is generally spared as primary target organ in SSc, the relative risk of finding some chronic liver disease is 2.5–4.3-fold in these patients compared to the general population [42]. Furthermore, abnormal liver function test is often detected in the routine care of these patients and ranged from 15.5% to 44.7% of cases in some small studies [6,7,10]. A wide spectrum of diseases should be considered in relation to an abnormal liver function in SSc which includes steatosis, autoimmune liver diseases such as PBC, AIH, and PSC, hepatotoxic medications, arteritis, viral hepatitis, nodular regenerative hyperplasia, SSc-related, and other less frequent causes [6–9,13,43–45]. However, the scarce literature on this topic does not allow establishing a hierarchy of each liver condition.

PBC is a chronic cholestatic liver disease with a high likelihood of concomitant autoimmune disease. Up to 55% of patients with PBC may coexist with an organ-specific or systemic autoimmune disease [23]. Many studies highlighted the relation between PBC and SSc because this association seems to be more than coincidental and suggest that both autoimmune diseases might have a common autoimmune basis. This is supported by the relatively high prevalence of PBC (4.3%) identified in our study, in agreement with some large studies (2–4%), compared to that of the general population (0.002–0.04%) [8,9,43,44,46,47]. Moreover, it seems that ethnicity may have some influence on the prevalence of PBC in SSc as it has been reported to be higher (9.8%) in Japanese patients than in Western countries [8–10,43,44]. In our series, PBC was the most frequent cause of HBI. This association was more frequently evidenced in lcSSc and ssSSc subsets (5% and 9%, respectively) and rarely observed in dcSSc patients (0.6%), as pointed out in previous studies [2,48,49]. Many authors suggested that lcSSc subset might have a distinct pathogenesis with a greater

autoimmune background. The autoimmune basis of association between SSc and PBC is supported by the presence of AMA in 10% of our SSc cohort, in accordance with the reported 5–25% [36] which reached 55% in SSc-HBI patients. PBC was diagnosed in almost half of SSc patients with AMA but although these antibodies are considered a hallmark of PBC, it is increasingly recognized that their detection may precede diagnosis for many years and even they might not develop liver disease [10,48–50]. Conversely, ACA were detected in 81% of SSc patients with PBC. Coexistence of both ACA and AMA was detected in 39% of SSc-HBI patients but the prevalence reached up to 65% when only patients with SSc and PBC were taken into account. Over the past decade, a large amount of data has become available in relation to the genetics underlying PBC and SSc. A recent review by Rigamonti et al. highlighted that some shared genetic factors such as HLA-DRB1, DQA1, DQB1, IRF5, and STAT4 could predispose to the coexistence of both autoimmune diseases. Interestingly, it should be noted that DR11, which is positively associated to SSc, is considered protective in PBC. Probably, it may be explained by the association of DR11 to antitopoisomerase I positive SSc patients, which is associated to diffuse cutaneous subset [36,51–53]. AMA-negative PBC shares similar clinical, biochemical, histological, and prognostic features with classic PBC and nowadays it is considered a variant of PBC [23]. In the present study, AMA-negative PBC was found in 0.4% of SSc and therefore they increased the overall prevalence of PBC in the SSc cohort to 4.7%.

AIH is an inflammatory liver disease that shares some clinical and immunological similarities with systemic autoimmune diseases. AIH has been observed mainly in patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome and only rarely in SSc, sometimes overlapping with PBC [11,12,54–56]. In our study, AIH was the second cause of HBI accounting for 1.2% of the SSc cohort. The majority of cases (84.2%) were diagnosed in lcSSc patients and only 10.5% and 5.3% were identified in dcSSc and pre-SSc subsets, respectively. Eleven patients with AIH related to SSc reported in the literature have been recently reviewed and indeed 82% were lcSSc and 9% dcSSc, in accordance with our data [11]. It suggests once again that lcSSc subset has greater autoimmune background than dcSSc.

Nodular regenerative hyperplasia of the liver, also known as noncirrhotic portal hypertension, is a condition rarely reported in SSc, which may develop as an adverse effect of the immunosuppressive medications such as thiopurines (e.g., azathioprine) among a variety of other etiologies [57,58]. In our study, it was identified in only 3 (0.2%) patients, all of them classified as lcSSc and not related to azathioprine treatment. Liver cirrhosis was found in 3 patients (0.2%) of the SSc cohort, all of them in the lcSSc subset. Our study did not allow recognizing the initial cause of the end stage liver disease because no etiology was identified at HBI diagnosis and otherwise any chronic liver disease may progress to liver cirrhosis. Present or previous viral hepatitis was ruled out in these patients. Finally, no evident cause of liver disturbance was found despite a proper study other than SSc itself in 0.4% of the patients, and they were classified as SSc-related. Some authors have suggested that some liver disturbances may be related to SSc as also occurs in other systemic autoimmune diseases [6,7]. When detailed data on causes of death were stratified as SSc-related and non-SSc related, no significant difference was observed in mortality between overall SSc patients with and without HBI despite a long follow-up that seems enough to allow an accurate detection of predictive factors of death. Cumulative survival from the first SSc symptom estimated by Kaplan-Meier showed no significant differences in HBI compared to non-HBI patients both for the entire SSc cohort and according to the cutaneous subsets.

Strengths of the present study include that this series is a large multicentre cohort of Spanish SSc patients derived from the

same geographic location despite its relative low prevalence, and the long-term follow-up period that allows establishing the prevalence and causes of the HBI in SSc patients. Cohort studies allow easier identification of disease-related manifestations and predictors of developing a determinate outcome according to different exposures. However, such cohorts usually have some limitations such as missing information, and loss to follow-up but also the accuracy of the clinical diagnosis by the attending physician that cannot be verified. In spite of these limitations, our data demonstrate that HBI is not a rare event in SSc, usually detected after its diagnosis in patients rarely classified as dcSSc. SSc patients with HBI elapsed more time from first SSc symptom to diagnosis and present more frequently calcinosis, LV diastolic dysfunction, sicca syndrome, and ACA. However, survival is not altered significantly.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge all investigators who form part of the RESCLE Registry. This project was possible thanks to an educational unrestricted scholarship granted by Laboratorios Actelion. We also thank the RESCLE Registry Coordinating Center, S&H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Appendix : Spanish RESCLE Registry Investigators, in alphabetical order:

Callejas-Moraga E, Carbonell C, Castillo MJ, Chamorro AJ, Colunga D, Egurbide MV, Espinosa G, Esteve C, Fernández de la Puebla RA, Fonollosa V, Freire M, García-Hernández FJ, Guillén-del Castillo A, Iniesta N, Lorenzo R, Madroño AB, Mari-Alfonso B, Marín A, Martín-Piedra L, Morera ML, Ortego-Centeno N, Perales I, Pérez-Conesa M, Pestaña, M, Pla X, Rodero MM, Rodríguez-Carballeira M, Romero-Cabrera JL, Rubio-Rivas M, Sáez-Comet L, Segovia P, Simeón CP, Soto A, Tarí E, Todolí JA, Tolosa-Vilella C, Tripiella L, and Vargas Hitos JA.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data are available in the online version of this article at <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.004>.

References

- [1] Stern EP, Denton CP. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:367–82.
- [2] Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:789–800.
- [3] Milbradt W. Atypische diffuse Sklerodermia mit Oslerschem syndrom und Leberstörung. *Dermatol Monatschr* 1934;99:973–9.
- [4] Bartolomew LG, Cain JC, Winkelmann RK, Baggenstoos AH. Chronic disease of the liver associated with systemic scleroderma. *Am J Dig Dis* 1964;9:43–55.
- [5] D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428–44.
- [6] Takahashi A, Kazumichi A, Yokokawa J, Iwadate H, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatology Res* 2010;40:1092–7.

- [7] Kojima H, Uemura M, Sakurai S, Ann T, Ishii Y, Imazu H, et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases. *J Gastroenterol* 2002;37:617–25.
- [8] Assassi S, Fritzlir MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheum* 2009;36:2250–6.
- [9] Cavazzana I, Ceribelli A, Taraborelli M, Fredi M, Norman G, Tincan A, et al. Primary biliary cirrhosis-related autoantibodies in a large cohort of Italian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38:2180–5.
- [10] Imura-Kumada S, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Encabo S, Shums Z, et al. High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012;22:892–8.
- [11] Assandri R, Monari M, Montanelli A. Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2016;9:211–9.
- [12] de Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:543–51.
- [13] Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000;20:366–73.
- [14] Makinen D, Fritzlir M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum* 1983;26:914–7.
- [15] Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H, Tamura T, Miyachi Y. Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone. *J Dermatol* 1999;1:18–22.
- [16] Fonollosa V, Simeón CP, Castells L, Garcia F, Castro A, Solans R, et al. Morphologic capillary changes and manifestations of connective tissue diseases in patients with primary biliary cirrhosis. *Lupus* 2001;10:628–31.
- [17] Tovoli F, Granito A, Giampaolo L, Frisoni M, Volta U, Fusconi M, et al. Nailfold capillaroscopy in primary biliary cirrhosis: a useful tool for the early diagnosis of scleroderma. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:39–43.
- [18] Mari-Alfonso B, Amengual-Guedan MJ, Vergara-Gómez M, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Jove-Buxeda E, et al. Prognostic implications of extrahepatic clinical manifestations, autoimmunity and microscopic nail capillaroscopy in patients with primary biliary cirrhosis. *Med Clin (Barc)* 2016;1:8–15.
- [19] Zheng B, Vincent C, Fritzlir MJ, Senécal JL, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the new ACR/EULAR classification criteria. *J Rheumatol* 2017;44:33–9.
- [20] Norman GL, Bialek A, Encabo S, Butkiewicz B, Wiechowaska-Kozłowska A, Brzosko M, et al. Is prevalence underestimated in patients with systemic sclerosis? *Dig Liver Dis* 2009;41:762–4.
- [21] Caramaschi P, Biasi D, Volpe A, Carletto A, Cecchetto M, Bambara LM. Coexistence of systemic sclerosis with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2007;27:407–10.
- [22] Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12:1052–7.
- [23] Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015;386:1565–75.
- [24] LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573–6.
- [25] Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47.
- [26] Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Mari-Alfonso B, Colunga-Arguëlles D, Callejas-Rubio JL, et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:200–8.
- [27] Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
- [28] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169–76.
- [29] Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, et al. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. [Epub ahead of print]. *J Gastroenterol* 2016; 5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-016-1286-x>.
- [30] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, 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.
- [31] Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444–51.
- [32] Simeón-Aznar CP, Tolosa-Vilella C, Gabarró-Julíá L, Campillo-Grau M, Guillén-del Castillo A, Fonollosa-Plà V, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:533–40.
- [33] Valenzuela A, Chung L. Calcinosis: pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:542–8.
- [34] Hinchcliff M, Desai C, Varga J, Shah S. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S30–7.
- [35] Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. [Epub ahead of print]. *Scand J Rheumatol* 2016;46:1–7.
- [36] Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary Biliary Cirrhosis Associated with Systemic Sclerosis: Diagnostic and Clinical Challenges. *Int J Rheumatol* 2011;2011:976427.
- [37] Avouac J, Sordet C, Depinac C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:2243–9.
- [38] Kobak S, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis* 2013;16:88–92.
- [39] Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The coexistence of Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:301–15.
- [40] Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev* 2014;13:423–6.
- [41] Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzlir MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2013;12:340–54.
- [42] Robinson Don Jr. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001–2002. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1157–66.
- [43] Avouac J, Airo P, Dieude P, Caramaschi P, Tiev L, Diot E, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol* 2010;37:608–14.
- [44] Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Hoier-Madsen M, Wiik A. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1998;37:39–45.
- [45] Fraile G, Rodríguez-García JL, Moreno A. Primary sclerosing cholangitis associated with systemic sclerosis. *Postgrad Med J* 1991;67:189–92.
- [46] Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388–94.
- [47] Boonstra K, Beuers L, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181–8.
- [48] Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399–402.
- [49] Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, OFW James. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis and symptoms progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865–70.
- [50] Dahlqvist G, Gouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152–63.
- [51] Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in Spanish patients. *J Rheumatol* 2009;36:2733–6.
- [52] Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010;42:658–60.
- [53] Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, Martín J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015;37:443–51.
- [54] Teufel A, Weinmann A, Kahaly CJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:208–13.
- [55] Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:531–4.
- [56] Toyoda M, Yokomori H, Kaneko F, Yoshida H, Hoshi K, Takeuchi H, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome concomitant with systemic sclerosis, immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2009;48:2019–23.
- [57] Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2011;17:1400–9.
- [58] Riggio O, Gioia S, Pentassuglio I, Nicoletti V, Valente M, d'Amati G. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. *Hepat Med* 2016;8:81–8.

4.1.1. Material suplementario

Tabla 11. Demographic and clinical characteristics of 924 limited cutaneous SSc (lcSSc) patients, with and without hepatobiliary involvement

| Demographic and clinical characteristics, n (%) | lcSSc-HBI 88 (9.6%) | lcSSc-non HBI 836 (90.4%) | Univariate Analysis OR (95% CI) | p |
|--|------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------|
| Female gender, n (%) | 81 (92%) | 752 (90%) | 1.29 (0.58-2.89) | 0.706 |
| Age at SSc diagnosis, mean \pm SD, y | 56.2 \pm 14,5 | 53.9 \pm 14.9 | | 0.189 |
| Age at HBI diagnosis, mean \pm SD, y | 60,8 \pm 11,3 | | | |
| Time from first SSc symptom to SSc diagnosis, mean \pm SD, y | 10.8 \pm 12.5 | 7.2 \pm 9.3 | - | 0.015 |
| Peripheral vascular manifestations | | | | |
| Raynaud's phenomenon, n (%) (N=919) | 86 (98%) | 793 (95%) | 2.06 (0.49-8.69) | 0.419 |
| Digital ulcers, n (%) (N=924) | 36 (41%) | 329 (39%) | 1.07 (0.68-1.67) | 0.819 |
| Telangiectasia, n (%) (N=921) | 67 (76%) | 528 (63%) | 1.84 (1.11-3.07) | 0.019 |
| Acrosteolysis, n (%) (N=688) | 7 (11%) | 47 (7.5%) | 1.48 (0.64-3.42) | 0.335 |
| Musculoskeletal involvement | | | | |
| Calcinosis, n (%) (N=918) | 26 (30%) | 157 (19%) | 1.80 (1.10-2.93) | 0.024 |
| Arthritis, n (%) (N=688) | 12 (18%) | 122 (20%) | 0.93 (0.48-1.79) | 1.000 |
| Myopathy, n (%) (N=688) | 14 (22%) | 148 (24%) | 0.88 (0.47-1.64) | 0.760 |
| Tendon friction rubs, n (%) (N=688) | 3 (4.6%) | 15 (2.4%) | 1.96 (0.55-6.96) | 0.237 |
| Digestive involvement | | | | |
| Esophagus, n (%) (N=921) | 54 (63%) | 520 (62%) | 1.02 (0.65-1.62) | 1.000 |
| Stomach, n (%) (N=687) | 15 (23%) | 109 (18%) | 1.38 (0.75-2.55) | 0.313 |
| Malabsorption, n (%) (N=770) | 3 (4.1%) | 45 (6.5%) | 0.61 (0.19-2.02) | 0.612 |
| Lung involvement | | | | |
| Interstitial lung disease, n (%) (N=921) | 36 (41%) | 325 (39%) | 1.08 (0.69-1.69) | 0.732 |
| Pulmonary hypertension, n (%) (N=785) | 21 (27%) | 169 (24%) | 1.20 (0.70-2.03) | 0.487 |
| Pulmonary arterial hypertension, n (%) (N=788) | 5 (6.5%) | 66 (9.3%) | 0.68 (0.26-1.74) | 0.532 |
| Heart involvement | | | | |
| Pericarditis, n (%) (N=531) | 2 (3.8%) | 33 (6.9%) | 0.54 (0.13-2.32) | 0.562 |
| Ischemic cardiopathy, n (%) (N=533) | 8 (15%) | 64 (13%) | 1.18 (0.53-2.63) | 0.670 |
| Conduction abnormalities, n (%) (N=531) | 8 (15%) | 101 (21%) | 0.68 (0.31-1.49) | 0.469 |
| LV diastolic dysfunction, n (%) (N=710) | 32 (43%) | 178 (28%) | 1.96 (1.20-3.20) | 0.010 |
| Renal involvement | | | | |
| Scleroderma renal crisis, n (%) (N=555) | 4 (7.1%) | 7 (1.4%) | 5.41 (1.53-19.08) | 0.018 |
| Sicca syndrome, n (%) (N=921) | 47 (54%) | 274 (33%) | 2.40 (1.54-3.75) | <0.001 |
| Sjögren's syndrome, n (%) (805) | 6 (8.7%) | 53 (7.2%) | 1.23 (0.51-2.97) | 0.628 |
| Treatment with ERA or azathioprine | 8 (9.1%) | 145 (17%) | 0.48 (0.23-1.01) | 0.050 |

lcSSc-HBI: lcSSc with hepatobiliary involvement; lcSSc-non HBI: lcSSc without hepatobiliary involvement; OR (95% CI): Odds ratio, and 2-sided 95% confidence interval of the mean; LV: Left ventricular; ERA: Endothelin receptor antagonists; *: All data derived from 924 patients except when indicated (N=).

Tabla 12. Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 924 limited cutaneous SSc (lcSSc) patients with and without hepatobiliary involvement.

| Autoantibodies, nailfold capillaroscopy, and survival, n (%) | lcSSc-HBI 88 (9,5%) | lcSSc-non HBI 836 (90.5%) | Univariate Analysis OR (95% CI) | p |
|--|------------------------|------------------------------|------------------------------------|--------|
| Autoantibodies | | | | |
| Antinuclear antibodies (N=919) | 82 (93%) | 776 (93%) | 0.97 (0.40-2.32) | 0.825 |
| ACA (N=830) | 67 (80%) | 418 (56%) | 3.09 (1.78-5.37) | <0.001 |
| Anti-topoisomerase I (N=819) | 5 (6.8%) | 91 (12%) | 0.52 (0.20-1.33) | 0.188 |
| Anti-RNA polimerase III (N=107) | 2 (20%) | 5 (5.2%) | 4.60 (0.77-27.60) | 0.128 |
| Anti-Ku (N=147) | 0 (0.0%) | 8 (6.0%) | - | 1.000 |
| Anti-PM-Scl (N=445) | 1 (2.3%) | 31 (7.7%) | 0.28 (0.04-2.14) | 0.346 |
| Anti-U1 RNP (N=788) | 2 (2.9%) | 47 (6.5%) | 0.43 (0.10-1.83) | 0.425 |
| Anti-U3 RNP (fibrilarine) (N=50) | 0 (0.0%) | 1 (2.0%) | - | 1.000 |
| Anti-ThTo (N=51) | 1 (2%) | 0 (0.0%) | - | 1.000 |
| Anti-Ro (N=807) | 8 (11%) | 96 (13%) | 0.86 (0.40-1.86) | 0.852 |
| Anti-La (N=799) | 3 (4.3%) | 18 (2.5%) | 1.80 (0.52-6.26) | 0.416 |
| AMA (N=449) | 36 (55%) | 15 (3.9%) | 30.54 (15.00-62.18) | <0.001 |
| ACA and AMA coexistence (N=614) | 28 (41%) | 11 (2.0%) | 34.05 (15.80-73.37) | <0.001 |
| Nailfold capillaroscopy performed, n (%), (N=721) | | | | |
| Slow pattern | 42 (61%) | 364 (56%) | 1.23 (0.74-2.04) | 0.446 |
| Active pattern | 21 (30%) | 215 (33%) | 0.89 (0.52-1.52) | 0.787 |
| Non SSc pattern | 6 (7.4%) | 73 (9.5%) | 0.76 (0.32-1.81) | 0.688 |
| Death from all causes | 21 (24%) | 128 (15%) | 1.73 (1.03-2.93) | 0.047 |
| Unknown cause of death, n (%) | 0 (0.0%) | 6 (4.7%) | - | 0.595 |
| SSc-related causes of death, n (%) (N=143) | | | | |
| Interstitial lung disease | 1 (4.7%) | 11 (9%) | 0.53 (0.07-4.35) | 1.000 |
| Pulmonary hypertension | 4 (19%) | 23 (18.8%) | 1.07 (0.33-3.49) | 1.000 |
| Interstitial lung disease and pulmonary hypertension | 1 (4.7%) | 5 (4.1%) | 1.23 (0.14-11.08) | 1.000 |
| Scleroderma renal crisis | 1 (4.7%) | 4 (3.3%) | 1.55 (0.16-14.58) | 0.537 |
| Ischemic cardiopathy | 0 (0.0%) | 4 (3.3%) | - | 1.000 |
| Death not related to SSc | 14 (66.9%) | 75 (61.5%) | 1.25 (0.47-3.33) | 0.809 |
| Death related to HBI, n (%) | 6 (28,5%) | - | - | - |
| Time from HBI to death, median \pm SD, y | 6.8 \pm 6.7 | - | - | - |
| Cumulative survival from the first SSc symptom | | | | |
| 5 years | 1.000 | 0.958 | - | - |
| 10 years | 1.000 | 0.929 | - | - |
| 20 years | 0.927 | 0.843 | - | - |
| 30 years | 0.000 | 0.425 | - | - |

HBI: Hepatobiliary involvement; lcSSc-HBI: lcSSc with hepatobiliary involvement; lcSSc-non HBI: lcSSc without hepatobiliary involvement; ACA: Anti-centromere antibodies; AMA: Anti-mitochondrial antibodies; *: All data derived from 924 patients except when indicated (N=).

Tabla 13. Demographic and clinical characteristics of 166 SSc sine scleroderma (ssSSc) patients, with and without hepatobiliary disease

| Demographic and clinical characteristics, n (%) | ssSSc-HBI 18 (11%) | ssSSc-non HBI 148 (89%) | Univariate Analysis OR (95% CI) | p |
|--|-----------------------|----------------------------|------------------------------------|-------|
| Female gender, n (%) | 18 (100%) | 136 (92%) | - | 0.366 |
| Age at SSc diagnosis, mean \pm SD, y | 57.2 \pm 15.6 | 51.1 \pm 16.3 | | 0.169 |
| Age at HBI diagnosis, mean \pm SD, y | 57,8 \pm 15,8 | | | |
| Time from first SSc symptom to SSc diagnosis, mean \pm SD, y | 10.2 \pm 11 | 7.9 \pm 11.7 | | 0.531 |
| Peripheral vascular manifestations | 16 (94%) | 143 (97%) | 0.56 (0.06-5.09) | 0.485 |
| Raynaud's phenomenon, n (%) (N=164) | 16 (94%) | 138 (94%) | 1.04 (0.12-8.78) | 1.000 |
| Digital ulcers, n (%) (N=166) | 3 (17%) | 24 (16%) | 1.03 (0.28-3.85) | 1.000 |
| Telangiectasia, n (%) (N=164) | 10 (59%) | 60 (41%) | 2.07 (0.75-5.75) | 0.197 |
| Acrosteolysis, n (%) (N=100) | 0 (0.0%) | 2 (2.2%) | - | 1.000 |
| Musculoskeletal involvement | 7 (41%) | 59 (40%) | 1.06 (0.38-2.93) | 1.000 |
| Calcinosis, n (%) (N=162) | 1 (6.3%) | 8 (5.5%) | 1.15 (0.13-9.83) | 1.000 |
| Arthritis, n (%) (N=100) | 0 (0.0%) | 11 (12%) | - | 0.605 |
| Myopathy, n (%) (N=100) | 0 (0.0%) | 16 (18%) | - | 0.204 |
| Tendon friction rubs, n (%) (N=100) | 0 (0.0%) | 1 (1.1%) | - | 1.000 |
| Digestive involvement | 11 (65%) | 109 (75%) | 0.62 (0.22-1.80) | 0.391 |
| Esophagus, n (%) (N=163) | 8 (47%) | 100 (68%) | 0.41 (0.15-1.13) | 0.103 |
| Stomach, n (%) (N=127) | 5 (45%) | 17 (15%) | 4.85 (1.33-17.69) | 0.023 |
| Malabsorption, n (%) (N=128) | 1 (7.1%) | 6 (5.3%) | 1.38 (0.15-12.42) | 0.565 |
| Lung involvement | 9 (53%) | 76 (52%) | 1.04 (0.38-2.83) | 1.000 |
| Interstitial lung disease, n (%) (N=164) | 4 (24%) | 46 (31%) | 0.68 (0.21-2.18) | 0.590 |
| Pulmonary hypertension, n (%) (N=134) | 4 (33%) | 28 (23%) | 1.68 (0.47-5.99) | 0.480 |
| Pulmonary arterial hypertension, n (%) (N=136) | 1 (8.3%) | 13 (10%) | 0.78 (0.09-6.51) | 1.000 |
| Heart involvement | 4 (22%) | 23 (16%) | 1.55 (0.47-5.14) | 0.499 |
| Pericarditis, n (%) (N=57) | 1 (14%) | 6 (12%) | 1.22 (0.12-11.98) | 1.000 |
| Ischemic cardiopathy, n (%) (N=57) | 3 (43%) | 10 (20%) | 3.00 (0.58-15.61) | 0.333 |
| Conduction abnormalities, n (%) (N=57) | 1 (14%) | 11 (22%) | 0.59 (0.06-5.44) | 1.000 |
| LV diastolic dysfunction, n (%) (N=133) | 8 (62%) | 43 (36%) | 2.87 (0.88-9.31) | 0.080 |
| Renal involvement | | | | |
| Scleroderma renal crisis, n (%) (N=71) | 0 (0.0%) | 1 (1.6%) | - | 1.000 |
| Sicca syndrome, n (%) (N=166) | 8 (44%) | 28 (19%) | 3.43 (1.24-9.48) | 0.029 |
| Sjögren's syndrome, n (%) (155) | 3 (18%) | 7 (5.1%) | 4.01 (0.93-17.28) | 0.081 |
| Treatment with ERA or azathioprine | 3 (17%) | 20 (14%) | 1.28 (0.34-4.82) | 0.719 |

ssSSc-HBI: ssSSc with hepatobiliary involvement; ssSSc-non HBI: ssSSc without hepatobiliary involvement; OR (95% CI): Odds ratio, and 2-sided 95% confidence interval of the mean; LV: Left ventricular; ERA: Endothelin receptor antagonists; *: All data derived from 166 patients except when indicated (N=).

Tabla 14. Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 166 SSc sine scleroderma (ssSSc) patients with and without hepatobiliary involvement

| Autoantibodies, nailfold capillaroscopy, and survival, n (%) | ssSSc-HBI 18 (11%) | ssSSc-non HBI 148 (89%) | Univariate Analysis OR (95%CI) | P |
|--|-----------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------|
| Autoantibodies | | | | |
| Antinuclear antibodies | 14 (78%) | 139 (94%) | 0.23 (0.06-0.83) | 0.037 |
| ACA (N=155) | 11 (61%) | 72 (53%) | 1.42 (0.52-3.88) | 0.617 |
| Anti-Topoisomerase I (N=157) | 0 (0.0%) | 18 (13%) | - | 0.228 |
| Anti-RNA polimerase III (N=38) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | - | - |
| Anti -Ku (N=46) | 0 (0.0%) | 1 (2.5%) | - | 1.000 |
| Anti-PM-Scl (N=86) | 0 (0.0%) | 7 (9.1%) | - | 1.000 |
| Anti-U1 RNP (N=155) | 1 (5.9%) | 10 (7.2%) | 0.80 (0.10-6.67) | 1.000 |
| Anti-U3 RNP (fibrilarine) (N=18) | 0 (0.0%) | 2 (13%) | - | 1.000 |
| Anti-ThTo (N=17) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | - | - |
| Anti-Ro (N=155) | 4 (24%) | 20 (14%) | 1.82 (0.54-6.13) | 0.304 |
| Anti-La (N=155) | 3 (18%) | 8 (5.8%) | 3.48 (0.83-14.65) | 0.104 |
| AMA (N=112) | 12 (75%) | 8 (8.3%) | 33 (8.61-126.44) | <0.001 |
| ACA and AMA coexistence (N=136) | 9 (53%) | 6 (5.0%) | 21.2 (6.03-74.51) | <0.001 |
| Nailfold capillaroscopy performed, n (%) (N=135) | | | | |
| Slow pattern | 5 (33%) | 68 (57%) | 0.38 (0.12-1.19) | 0.104 |
| Active pattern | 3 (20%) | 20 (17%) | 1.25 (0.32-4.84) | 0.721 |
| Non SSc pattern | 3 (20%) | 19 (16%) | 1.33 (0.34-5.16) | 0.712 |
| Death from all causes | 3 (17%) | 16 (11%) | 1.65 (0.43-6.33) | 0.438 |
| Unknown cause of death, n (%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | - | - |
| SSc-related causes of death, n (%) | | | | |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0%) | 1 (6.2%) | - | 1.000 |
| Pulmonary hypertension | 1 (33.3%) | 4 (25%) | 1.50 (0.11-21.31) | 1.000 |
| Interstitial lung disease and pulmonary hypertension | 0 (0%) | 2 (12.6%) | - | 1.000 |
| Scleroderma renal crisis | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | - | - |
| Ischemic cardiopathy | 1 (33.3%) | 1 (6.2%) | 7.50 (0.32-173.28) | 0.298 |
| Death not related to SSc | 1 (33.3%) | 8 (50%) | 0.50 (0.04-6.68) | 1.000 |
| Death related to HBI, n (%) | 0 (0.0%) | | | |
| Cumulative survival from the first SSc symptom | | | | |
| 5 years | 1.000 | 0.946 | - | - |
| 10 years | 0.909 | 0.933 | - | - |
| 20 years | 0.909 | 0.818 | - | - |
| 30 years | 0.779 | 0.710 | - | - |

HBI: hepatobiliary involvement; ssSSc-HBI: ssSSc with hepatobiliary involvement; ssSSc-non HBI: ssSSc without hepatobiliary involvement; ACA: anti-centromere antibodies; AMA: anti-mitochondrial antibodies; *: All data derived from 166 patients except when indicated (N=).

Tabla 15. Demographic and clinical characteristics of 359 diffuse cutaneous SSc (dcSSc), with and without hepatobiliary involvement

| Demographic and clinical characteristics, n (%) | dcSSc-HBI 6 (1.6%) | dcSSc-non HBI 353 (98.4%) | Univariate analysis OR (95% CI) | p |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------------------------|-------|
| Female gender, n (%) | 6 (100%) | 290 (82,2%) | - | 0.254 |
| Age at SSc diagnosis, mean ± SD, y | 55.9 ± 9.0 | 47.3 ± 14.9 | | 0.161 |
| Age at HBI diagnosis, mean ± SD, y | 57,4 ± 7,4 | - | | - |
| Time from first SSc symptom to SSc diagnosis, mean ± SD, y | 3.2 ± 3.9 | 3.3 ± 5.7 | - | 0.963 |
| Peripheral vascular manifestations | | | | |
| Raynaud's phenomenon, n (%) (N=338) | 6 (100%) | 332 (94%) | - | 1.000 |
| Digital ulcers, n (%) (N=338) | 2 (33%) | 219 (62%) | 0.31 (0.06-1.69) | 0.209 |
| Telangiectasia, n (%) (N=338) | 5 (83%) | 224 (63%) | 2.88 (0.33-24.92) | 0.424 |
| Acrosteolysis, n (%) (N=338) | 0 (0.0%) | 43 (14%) | - | 1.000 |
| Musculoskeletal involvement | | | | |
| Calcinosis, n (%) (N=355) | 2 (33%) | 86 (25%) | 1.53 (0.28-8.49) | 0.640 |
| Arthritis, n (%) (N=314) | 1 (20%) | 82 (27%) | 0.69 (0.08-6.28) | 1.000 |
| Myopathy, n (%) (N=315) | 1 (20%) | 113 (36%) | 0.44 (0.05-3.95) | 0.657 |
| Tendon friction rubs, n (%) (N=314) | 0 (0.0%) | 48 (16%) | - | 1.000 |
| Digestive involvement | | | | |
| Esophagus, n (%) | 5 (83%) | 253 (72%) | 1.98 (0.23-17.13) | 1.000 |
| Stomach, n (%) (N=293) | 0 (0.0%) | 63 (22%) | - | 0.588 |
| Malabsorption, n (%) (N=305) | 0 (0.0%) | 25 (8.3%) | - | 1.000 |
| Lung involvement | | | | |
| Interstitial lung disease, n (%) (N=358) | 3 (50%) | 252 (72%) | 0.40 (0.08-2.00) | 0.360 |
| Pulmonary hypertension, n (%) (N=343) | 1 (20%) | 102 (30%) | 0.58 (0.06-5.24) | 1.000 |
| Pulmonary arterial hypertension, n (%) (N=342) | 0 (0%) | 12 (3.6%) | - | 1.000 |
| Heart involvement | | | | |
| Pericarditis, n (%) (N=247) | 1 (50%) | 26 (11%) | 8.42 (0.51-138.72) | 0.207 |
| Ischemic cardiopathy, n (%) (N=247) | 0 (0.0%) | 28 (11%) | - | 1.000 |
| Conduction abnormalities, n (%) (N=247) | 1 (50%) | 46 (19%) | 4.33 (0.27-70.45) | 0.345 |
| LV diastolic dysfunction, n (%) (N=274) | 1 (33%) | 67 (25%) | 1.52 (0.14-17.06) | 0.577 |
| Renal involvement | | | | |
| Scleroderma renal crisis, n (%) (N=250) | 1 (33%) | 26 (11%) | 4.25 (0.37-48.50) | 0.291 |
| Sicca syndrome, n (%) (N=238) | 3 (60%) | 91 (39%) | 2.31 (0.38-14.08) | 0.390 |
| Sjögren's syndrome, n (%) (N=328) | 0 (0.0%) | 17 (5.2%) | - | 1.000 |
| Treatment with ERA or azathioprine | 1 (17%) | 104 (29%) | 0.48 (0.06-4.15) | 0.676 |

dcSSc-HBI: dcSSc with hepatobiliary involvement; dcSSc-non HBI: dcSSc without hepatobiliary involvement; OR (95% CI): Odds ratio, and 2-sided 95% confidence interval of the mean; LV:Left ventricular; *: All data derived from 359 patients except when indicated (N=).

Tabla 16. Immunological features, nailfold capillaroscopy characteristics, cause of death and survival of 359 diffuse cutaneous SSc (dcSSc) patients with and without hepatobiliary involvement.

| Autoantibodies, nailfold capillaroscopy, and survival, n (%) | dcSSc-HBI 6 (1.6%) | dcSSc-non HBI 353 (98.4%) | Univariate Analysis OR (95%CI) | P |
|--|-----------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Autoantibodies | | | | |
| Antinuclear antibodies | 6 (100%) | 326 (92%) | - | 1.000 |
| ACA (N=313) | 0 (0.0%) | 25 (8.1%) | - | 1.000 |
| Anti-topoisomerase I (N=337) | 4 (67%) | 180 (54%) | - | 0.693 |
| Anti-RNA polimerase III (N=57) | 0 (0.0%) | 21 (38%) | - | 1.000 |
| Anti -Ku (N=58) | 0 (0.0%) | 2 (3.5%) | - | 1.000 |
| Anti-PM-Scl (N=207) | 0 (0.0%) | 11 (5.4%) | - | 1.000 |
| Anti-U1 RNP (N=333) | 1 (17%) | 14 (4.3%) | - | 0.243 |
| Anti-U3 RNP (fibrilarine) (N=26) | 0 (0.0%) | 2 (7.7%) | - | - |
| Anti-ThTo (N=29) | 1 (3.4%) | 0 (0.0%) | - | - |
| Anti-Ro (N=334) | 0 (0.0%) | 46 (14%) | - | 1.000 |
| Anti-La (N=334) | 0 (0.0%) | 10 (3.0%) | - | 1.000 |
| AMA (N=160) | 1 (20%) | 2 (1.3%) | - | 0.091 |
| ACA and AMA coexistence (N=306) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | - | - |
| Nailfold capillaroscopy performed, n (%) (N=216) | | | | |
| Slow pattern | 3 (60%) | 91 (39%) | 2.31 (0.38-14.08) | 0.390 |
| Active pattern | 2 (40%) | 119 (52%) | 0.63 (0.10-3.83) | 0.677 |
| Non SSc pattern | 0 (0.0%) | 21 (6.6%) | - | 1.000 |
| Death from all causes (N=105) | 1 (17%) | 104 (29%) | 0.48 (0.06-4.15) | 0.676 |
| Unknown cause of death, n (%) (N=9) | 0 (0.0%) | 9 (8.7%) | - | 1.000 |
| SSc-related causes of death, n (%) (N=52) | | | | |
| Interstitial lung disease | 0 (0.0%) | 18 (17%) | - | 1.000 |
| Pulmonary hypertension | 0 (0.0%) | 9 (8.7%) | - | 1.000 |
| Interstitial lung disease and pulmonary hypertension | 0 (0.0%) | 13 (13%) | - | 1.000 |
| Scleroderma renal crisis | 0 (0.0%) | 12 (12%) | - | 1.000 |
| Ischemic cardiopathy | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | - | - |
| Death not related to SSc, n (%) (N=44) | 1 (100%) | 43 (45%) | - | - |
| Death related to HBI, n (%) | 0 (0.0%) | - | - | 0.458 |
| Time from HBI to death, median \pm SD, y | 5.9 \pm 2.8 | - | - | - |
| Cumulative survival from the first SSc symptom | | | | |
| 5 years | 1.000 | 0.920 | - | - |
| 10 years | 1.000 | 0.821 | - | - |
| 20 years | 0.000 | 0.611 | - | - |
| 30 years | 0.000 | 0.425 | - | - |

HBI: hepatobiliary involvement; dcSSc-HBI: dcSSc with hepatobiliary involvement; dcSSc-non HBI: dcSSc without hepatobiliary involvement; ACA: anti-centromere antibodies; AMA: anti-mitochondrial antibodies; *: All data derived from 359 patients except when indicated (N=).

4.2. ARTICULO 2



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Implicación pronóstica de las manifestaciones clínicas extrahepáticas, autoinmunidad y capilaroscopia ungüeal microscópica en pacientes con cirrosis biliar primaria



Begoña Marí-Alfonso^{a,*}, María José Amengual-Guedan^b, Mercè Vergara-Gómez^c,
Carmen Pilar Simeón-Aznar^d, Vicente Fonollosa-Plà^d, Esther Jove-Buxeda^a, Juan Oliva-Morera^e y
Carles Tolosa-Vilella^a

^a Servicio de Medicina Interna, Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí, Sabadell (Barcelona), España

^b Servicio de Laboratorio de Inmunología, UDIAT, Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Sabadell (Barcelona), España

^c Servicio de Hepatología, Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Sabadell (Barcelona), España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^e Unidad de Estadística, Fundación Parc Taulí, Corporación Sanitaria y Universitaria Parc Taulí, Instituto Universitario Parc Taulí, Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Sabadell (Barcelona), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de octubre de 2014

Aceptado el 5 de febrero de 2015

On-line el 12 de mayo de 2015

Palabras clave:

Cirrosis biliar primaria
Enfermedad autoinmune sistémica
Autoinmunidad
Capilaroscopia
Esclerodermia

RESUMEN

Introducción y objetivos: La cirrosis biliar primaria (CBP) se asocia a algunas enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), en particular a la esclerosis sistémica (ES).

Determinar la prevalencia de EAS en una cohorte de pacientes con CBP, específicamente la ES y sus diferentes subtipos clínicos, y establecer el perfil clínico-biológico propio de estos pacientes.

Métodos: Estudio observacional de 62 pacientes con CBP, con un protocolo que incluía una anamnesis y exploración física dirigidas a detectar una EAS, la realización de una capilaroscopia ungüeal microscópica y un amplio estudio de autoinmunidad, incluido el perfil de anticuerpos específicos de ES. Se realizó un análisis comparativo entre el grupo de pacientes con CBP aislada y los pacientes con CBP y una EAS asociada. **Resultados:** Se asoció una EAS en 22 pacientes (35,4%), y la ES fue la entidad más frecuente (21%), del subtipo cutáneo limitado (11%). Cinco pacientes (8%) sin EAS previa cumplían criterios de preesclerodermia, según los criterios de LeRoy y Medsger. Los anticuerpos anticentromero (54,5 vs. 5%, $p < 0,001$) fueron el único parámetro inmunológico identificado con mayor frecuencia en pacientes con EAS. El patrón capilar sugestivo de ES se visualizó en 11 pacientes (20,4%). No se identificaron factores asociados a mayor morbimortalidad en ningún grupo.

Conclusiones: Existe un subgrupo de pacientes con CBP con características clínico-biológicas que sugieren la asociación con una EAS, con elevada probabilidad, y que recomiendan el estudio protocolizado de estos pacientes con CBP para detectar de forma precoz EAS.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic implications of extra-hepatic clinical manifestations, autoimmunity and microscopic nail capillaroscopy in patients with primary biliary cirrhosis

ABSTRACT

Keywords:

Primary biliary cirrhosis
Systemic autoimmune disease
Autoimmunity
Capillaroscopy
Systemic sclerosis

Background and objectives: Primary biliary cirrhosis (PBC) is associated to any systemic autoimmune disease (SAD), in particular systemic sclerosis (SSc).

To investigate the prevalence of SAD in a cohort of patients with PBC, specifically the prevalence of SSc and its clinical subtypes, and determining the clinical and biological profile of patients with associated PBC and SSc.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: bmari@tauli.cat (B. Marí-Alfonso).

Methods: Observational study of 62 patients with PBC following a protocol that included an anamnesis and physical examination to detect the presence of SAD as well as a nailfold capillaroscopy and an immunological study with specific SSc autoantibodies. A comparative analysis was conducted between patients with isolated PBC and patients with PBC and an associated SAD.

Results: SAD was associated to PBC in 22 patients (35,4%), and SSc was the most frequent illness, identified in 13 cases (21%). Five patients (8%) without previous diagnosis of SAD fulfilled prescleroderma criteria, according to LeRoy and Medsger criteria. The presence of anticentromere antibodies (54,5% vs. 5%, $P < .001$) was the unique immunological determination identified more frequently in patients with PBC-SAD. The SSc suggestive capillary pattern was visualized in 11 patients (20,4%), mainly the slow pattern. No factors associated with greater morbi-mortality were identified in the PBC-SAD group.

Conclusions: It does exist a subgroup of patients with PBC and clinical-biological features suggestive of an SAD, which advise a protocolized study to detect early the association to an SAD.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad colestásica crónica caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares de pequeño y mediano calibre y el depósito de tejido fibrótico, con un curso progresivo que puede ocasionar insuficiencia hepática. La etiología es desconocida, pero la hipótesis más aceptada es la autoinmune dado que la CBP, con frecuencia, se asocia a otras enfermedades autoinmunes o se acompaña de autoanticuerpos no órgano-específicos. Algunos estudios muestran que la esclerosis sistémica (ES) es la enfermedad autoinmune sistémica (EAS) que más se asocia a la CBP, en particular el subtipo cutáneo limitado (3-50% de los casos)¹⁻⁵. Así, se pueden detectar anticuerpos anticentromero (ACA), específicos de ES, y/o alteraciones microvasculares sugestivas de ES, mediante capilaroscopia ungueal microscópica (en adelante capilaroscopia), en un 30% y un 42% de pacientes con CBP, respectivamente. En algunos estudios, su presencia se ha relacionado con una mayor incidencia de síntomas y/o signos sugestivos de EAS, en particular el fenómeno de Raynaud⁶⁻¹⁰.

Algunos autores han señalado que la CBP y la ES se asocian a una mayor morbimortalidad respecto de la población general. No obstante, en la actualidad, sigue siendo una afirmación controvertida^{11,12}. Trabajos prospectivos recientes, que comparan a pacientes con CBP y ES y a pacientes con CBP aislada, ajustados por cifras de bilirrubina total, evidencian una mortalidad similar en ambos grupos. En los pacientes con ES asociada las causas de muerte están relacionadas con la ES¹³.

La ES se caracteriza por la aparición de daño microvascular, acúmulo excesivo de fibras de colágeno en la piel y en órganos internos, y una respuesta autoinmune inapropiada dirigida contra varios antígenos celulares. Actualmente, se considera que el principal factor pronóstico de la ES es la extensión de la esclerosis cutánea¹⁴, motivo por el que la mayoría de los expertos en la enfermedad siguen empleando la clasificación propuesta por LeRoy et al., de 1988¹⁵. En ella se distinguen 2 grandes grupos de pacientes con ES, el subtipo ES con esclerodermia limitada (EScl), y el subtipo ES con esclerodermia difusa. No obstante, existe un número significativo de pacientes con manifestaciones clínicas de ES poco evidentes que se diagnostican tardíamente. La mayoría de estos enfermos pertenecen al grupo con ES limitada con escasa o nula esclerosis cutánea¹⁶, y un grupo de pacientes con preesclerodermia (pre-ES), definidos según los criterios de clasificación propuestos por LeRoy y Medsger de 2001¹⁷. Este último grupo con una alta probabilidad de evolucionar a ES establecida¹⁸.

El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia de EAS asociada, en particular la ES, en una cohorte de pacientes con CBP. Como objetivos secundarios se investiga si

existe un perfil clínico y biológico específico de los pacientes con CBP asociada a una EAS respecto de los pacientes con CBP aislada así como los posibles factores pronósticos relacionados con la asociación de ambas enfermedades autoinmunes.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional realizado en la Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), con un área poblacional de referencia de 430.000 habitantes. Durante el periodo de estudio, de enero de 1990 a diciembre de 2011, se identificaron 94 pacientes con el diagnóstico de CBP, 62 de los cuales cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) diagnóstico de CBP, según los criterios de la *American Association of the Study of Liver Diseases*^{19,20}; 2) edad mayor de 18 años; 3) seguimiento clínico activo por la Unidad de Hepatología y 4) consentimiento informado firmado de la voluntad de participar en el estudio. Se excluyeron 32 pacientes por los siguientes motivos: defunción previa al inicio del estudio, hepatopatía crónica de origen tóxico o infeccioso asociada a la CBP y cualquier motivo que dificultara completar el protocolo de estudio, que se detalla en la figura 1. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Sabadell.

El protocolo de estudio incluía una visita médica única en la que se realizaba la anamnesis y exploración física dirigida a detectar síntomas y signos extrahepáticos sugestivos de EAS y una capilaroscopia. Tras la inclusión de los pacientes en el estudio, se identificaron las muestras de suero procedentes de uno de los controles analíticos periódicos solicitados por los médicos responsables de los pacientes, de la Unidad de Hepatología. Las alícuotas de suero obtenidas se congelaron a -80°C hasta su estudio bioquímico e inmunológico.

Definición de manifestaciones clínicas

- **Manifestaciones vasculares periféricas:** presencia de fenómeno de Raynaud, asociado o no a úlceras digitales o lesiones isquémicas cicatriciales residuales en pulpejos oacroosteólisis²¹.
- **Manifestaciones cutáneas:** presencia de esclerodactilia, telangiectasias y calcinosis cutánea.
- **Síndrome seco:** se valoró cuando los pacientes referían sequedad ocular u oral espontáneamente, con o sin signos oculares o hiposecreción en el test de Schirmer o gammagrafía salival, no relacionada con la toma de fármacos inductores de hiposecreción y considerada desproporcionada por su médico²¹.
- **Afección gastrointestinal:** se consideraron como afección gastrointestinal relacionada con ES los siguientes diagnósticos: *afección esofágica*, si se confirmaba hipomotilidad de los 2 tercios inferiores del esófago por manometría; *afección gástrica*, si se

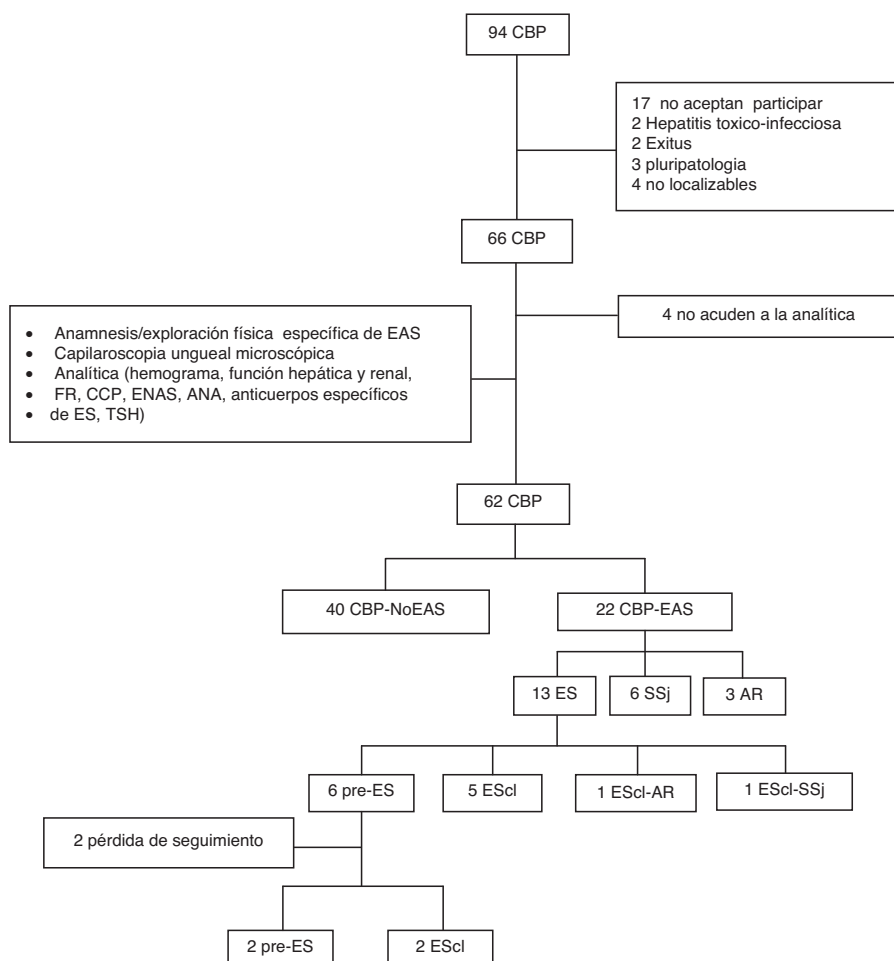


Figura 1. Protocolo de estudio de pacientes con cirrosis biliar primaria.

ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; CBP-EAS: pacientes con CBP y EAS asociada; CBP-no EAS: pacientes con CBP sin EAS asociada; CCP: anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; ENA: anticuerpos extraíbles del núcleo; ES: esclerosis sistémica; EScl: ES con esclerodermia limitada; EScl-AR: ES con esclerodermia limitada y artritis reumatoide asociadas; EScl-SSj: ES con esclerodermia limitada y síndrome de Sjögren asociados; FR: factor reumatoide; pre-ES: preesclerodermia; SSj: síndrome de Sjögren; TSH: tiroxina.

detectaba hipomotilidad gástrica mediante estudio baritado o manometría; *afección intestinal*, si se demostraba hipomotilidad intestinal por manometría, síndrome de malabsorción por test del aliento o pseudoobstrucción intestinal por radiografía o tomografía computarizada^{21,22}. Se consideró la presencia de reflujo gastroesofágico ante la existencia de clínica compatible, con o sin pruebas diagnósticas específicas.

- **Afección pulmonar:** definida por la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o hipertensión pulmonar (HTP). La EPI se diagnosticó en las siguientes situaciones: 1) patrón restrictivo pulmonar en las pruebas funcionales respiratorias, con una capacidad vital forzada (CVF) < 80% del valor esperado y 2) patrón intersticial pulmonar evidenciado en una radiografía o tomografía computarizada de alta resolución de tórax; y/o 3) alveolitis confirmada mediante lavado broncoalveolar, sin evidencia de

gérmenes. Se estableció el diagnóstico de HTP cuando la presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiograma-doppler era > 40 mm Hg o la presión arterial pulmonar media, mediante cateterismo cardiaco derecho, era \geq 25 mm Hg. Se consideró hipertensión arterial pulmonar cuando la HTP no se relacionaba con una EPI, o esta era leve, con una CVF > 70% y la presión de enclavamiento capilar pulmonar era < 15 mm Hg^{21,22}.

- **Afección articular:** si existían artralgias o artritis y/o roces tendinosos^{21,22}.

- **Afección cardiaca:** identificación de alguna de las siguientes afecciones: pericarditis, cardiopatía isquémica sin otra etiología evidente, alteraciones electrocardiográficas o alteraciones de la contractilidad miocárdica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 55%, detectados por ecocardiograma-doppler color o ventriculografía isotópica^{21,22}.

- **Afección renal:** se consideró la presencia de daño renal secundario a EAS la detección de proteinuria > 500 mg/24 h o una disminución de la tasa estimada de filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² durante ≥ 3 meses, en ausencia de otra etiología²³.

Capilaroscopia

Se realizó el estudio sistematizado de la primera línea capilar de la base ungueal de los dedos 2.º a 5.º de ambas manos, según el método semicuantitativo validado de Maricq²⁴, mediante un estereomicroscopio Zuzi[®] Ura Technic Serie 234 (Navarra, España) con lámpara de luz halógena fría y videocámara ocular USB 1.3 Mp de alta resolución, equipada con *software* de captura y análisis de imágenes con un aumento de hasta 200x. Los pacientes se clasificaron en alguno de los siguientes patrones capilaroscópicos: (1) *patrón normal*: sin alteraciones capilares significativas, (2) *patrón inespecífico*: con alteraciones capilares no concluyentes de esclerodermia y (3) *patrón de ES*: alteraciones del lecho capilar sugestivas de ES según los criterios de clasificación de Maricq et al.²⁵, agrupadas en 2 patrones: (a) *patrón lento*: predominio de dilataciones capilares con un diámetro superior a 4 diámetros de un capilar normal o presencia de megacapilares, con una mínima o nula pérdida capilar; (b) *patrón activo*: pérdida capilar moderada o importante y desorganización del lecho capilar que predomina sobre las dilataciones capilares y/o megacapilares.

Estudio inmunológico

La determinación de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y anticitoplasmáticos se realizó por inmunofluorescencia indirecta con portas combinados de células Hep-2 y triple tejido de rata (hígado, estómago y riñón). Para la confirmación de las especificidades de autoanticuerpos relacionados con hepatopatías se realizó Dot Blot, mediante tiras de nitrocelulosa específicas con los antígenos de interés (M2, LKM, LC1, SLA, Sp100, gp120, F-actina) (D-Tek, Mons, Bélgica). La determinación de anticuerpos específicos de ES se realizó mediante tiras de nitrocelulosa específicas con los antígenos de interés, diferentes proteínas nativas (topoisomerasas) o recombinantes (CENP-A, CENP-B, RP11, RP155, fibrilarina, NOR90, Th/To, PM-Scl 100, PM-Scl 75, Ku, receptor del factor de crecimiento de las plaquetas y Ro-52) (Euroimmun, Lübeck, Alemania). Por último, la determinación de anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles y péptidos cíclicos citrulinados se realizó mediante enzimoanálisis fluorescente en un autoanizador IMMUNOCAP 250[®] (Thermo Fisher Scientific (Phadia), Waltham, Massachusetts, EE. UU.), que permitió el análisis de las especificidades U1RNP, Sm, SSA/Ro, SSB/La.

Clasificación de los pacientes

Tras completar el estudio, los pacientes con CBP se agruparon según su asociación (CBP-EAS) o no (CBP-no EAS) a una EAS, según los criterios de clasificación de la *American College of Rheumatology* para el lupus eritematoso sistémico²⁶, síndrome de Sjögren²⁷, artritis reumatoide²⁸, polimiositis/dermatomiositis²⁹ y enfermedad mixta del tejido conectivo³⁰. Para el diagnóstico de ES se empleó una modificación de los criterios de clasificación de LeRoy y Medsger de 2001¹⁶, en la que se diferencian 4 subtipos clínicos, según la extensión de la esclerosis cutánea y la afección orgánica:

- **Pre-ES:** definida por la presencia de fenómeno de Raynaud y un patrón de capilaroscopia sugestivo de ES y/o presencia de autoanticuerpos específicos de ES, sin afección cutánea ni orgánica establecida de ES.

- **ES con EScl:** pacientes con esclerosis cutánea distal a codos y rodillas, con o sin esclerosis facial.

- **ES con esclerodermia difusa:** pacientes con esclerosis distal y proximal a codos y rodillas.

- **ES sine scleroderma:** definida por la presencia de fenómeno de Raynaud o afección vascular equivalente (úlceras digitales, lesiones cicatriciales de origen isquémico en pulpejos o acrosteólisis), anticuerpos antinucleares y afección orgánica típica de ES (hipomotilidad en el tracto digestivo, EPI, HTP, afección cardíaca o crisis renal esclerodérmica), sin esclerosis cutánea.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables cualitativas se describen mediante la frecuencia absoluta y relativa, y las variables cuantitativas mediante la media, desviación estándar, percentiles 25, 50 y 75 y rango mínimo y máximo. Para el análisis bivariante se ha utilizado la prueba Chi cuadrado. Se ha fijado el nivel de significación bilateral en $p < 0,05$. Para el estudio estadístico se ha usado el programa SPSS v19, *software* para Windows[®] (SPSS Inc. Chicago, IL, EE. UU.).

Resultados

Sesenta y dos pacientes con CBP cumplían los criterios de inclusión del estudio, de los cuales 59 eran mujeres (95,2%). La edad media de la cohorte en el momento del diagnóstico de la CBP era de 53,9 años (rango: 26-74,7), con una edad media en la inclusión en el estudio de 62,8 años (rango: 29,8-88,7) y una mediana de seguimiento de la hepatopatía crónica de 8,9 años (P25 = 3,8 y P75 = 13,5). La biopsia hepática se practicó en 55 pacientes y evidenció hallazgos de CBP en 47 de ellos (85,5%). Treinta y ocho de los 62 pacientes (61,3%) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico (tabla 1).

Los principales síntomas extrahepáticos recogidos en el estudio se muestran en la tabla 2. Cincuenta y un pacientes (82,2%) notificaron algún síntoma sugestivo de EAS, con un tiempo mediano desde el inicio del primer síntoma y el diagnóstico de CBP de 8,5 años (P25 = 2,3; P75 = 16). El síndrome seco y el reflujo gastroesofágico fueron los síntomas extrahepáticos más frecuentes, presentes en 32 (51,6%) y 26 (42%) pacientes, respectivamente.

Respecto a los síntomas sugestivos de ES, 18 pacientes (29%) referían fenómeno de Raynaud. Las úlceras digitales, la esclerodactilia y la calcinosis cutánea estuvieron presentes en un reducido número de pacientes, 3 (4,8%), 3 (4,8%) y 2 (3,2%), respectivamente. El único síntoma respiratorio, referido por 15 pacientes (24,2%), fue la disnea, de clase funcional I/II de la NYHA. El estudio radiológico torácico fue completado en 14 de ellos y constató un patrón pulmonar intersticial en 5 (35,7%). El estudio funcional respiratorio de 13 pacientes detectó un patrón restrictivo, con una CVF < 80%, en 3 de ellos (23%). El ecocardiograma-doppler, disponible en 9 pacientes, estimó una presión arterial pulmonar sistólica > 40 mmHg en 2 pacientes (22,2%) y se confirmó la HTP mediante cateterismo derecho en un paciente.

La capilaroscopia no fue valorable en 8 pacientes (12,9%), por mala visualización del lecho vascular, pero se consiguió un estudio valorable en 54 pacientes (87,1%). Se visualizaron alteraciones morfológicas del lecho capilar en 27 estudios (50%), con detección de dilataciones capilares en 20 pacientes (37%) y pérdida vascular, focal o difusa en 11 (20,3%). El patrón capilaroscópico fue sugestivo de ES en 11 ellos (40,7%), con patrón lento en 9 pacientes (33,3%).

Finalmente, se identificó ANA en 47 pacientes (75,8%) con CBP (tabla 3). Los ACA fueron positivos en 14 pacientes (22,6%), todos

Tabla 1
Datos epidemiológicos y características clínicas de la cohorte de pacientes con CBP

| | CBP (N=62) |
|---|----------------------------|
| Sexo femenino, n (%) | 59 (94,3) |
| Edad media diagnóstico CBP, años (rango; DE) | 53,96 (26-74,76; 10,26) |
| CBP asintomática en el diagnóstico, n (%) | 38 (61,3) |
| Tratamiento con ácido ursodeoxicólico, n (%) | 55 (88,7) |
| Biopsia hepática diagnóstica de CBP, n/N (%) | 47/55 (85,55) |
| Asintomáticos en el diagnóstico de CBP, n/N (%) | 38/62 (61,3) |
| Fosfatasa alcalina, U/L (media, DE) | 302,08 (194,1) |
| Bilirrubina total, mg/dL (media, DE) | 0,53 (0,28) |
| Tiempo protrombina, ratio (media, DE) | 0,99 (0,05) |
| AMA positivo, n (%) | 46 (74,2) |
| Título > 1/640, n/N (%) | 38/46 (84,4) |
| ANA positivo, n (%) | 47 (75,8) |
| Patrón moteado, n (%) | 17/47 (36,17) |
| Patrón homogéneo, n (%) | 14/47 (29,7) |
| Patrón nuclear, n (%) | 11/47 (23,4) |
| Patrón periférico, n (%) | 5/47 (10,6) |
| Patrón centromérico | 12/47 (25,5) |
| EAS asociada n (%) | 22 (35,4) |
| ES, n (%) | 13 (21) |
| EScl n (%) / pre-ES, n (%) | 7 (11) / 6 (9,6) |
| SSj, n (%) | 7 (11) |
| AR, n (%) | 4 (6,4) |
| Edad media del diagnóstico de EAS, años (rango; DE) | 55,70 (36,35-79,03; 10,49) |
| Diagnóstico de EAS previo n/N (%) | 12/22 (54,5) |
| Tiempo mediano entre EAS-CBP, años (rango; DES) | 1,9 (0,05-20,6; 5,8) |

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; DE: desviación estándar; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; ES: esclerosis sistémica; EScl: ES con esclerodermia limitada; pre-ES: preesclerodermia sistémica; SSj: síndrome de Sjögren.

ellos dirigidos contra los antígenos CENP-A/B, y se identificaron otros anticuerpos propios de la ES en 9 pacientes (14,5%). Cuatro de estos pacientes (57%) referían, además, algún síntoma extrahepático (3 síndrome seco, uno fenómeno de Raynaud); 2 con un patrón de capilaroscopia normal (50%), uno con patrón inespecífico (25%) y uno con patrón no evaluable (25%). Se identificaron anticuerpos anti-Ro52 en 21 pacientes (33,9%) y anti-Ro60 en 10 (16,1%) y la

determinación de antipeptidos cíclicos citrulinados realizada en 50 pacientes resultó positiva en 2 de ellos (3,2%).

Características de los pacientes con cirrosis biliar primaria con enfermedad autoinmune sistémica

Tras completar el protocolo de estudio, los pacientes fueron asignados a 2 grupos. Grupo 1: CBP asociada a una EAS (CBP-EAS), formado por 22 pacientes y grupo 2: CBP no asociada a una EAS (CBP-no EAS), formado por 40 pacientes. El comienzo de la EAS fue anterior al diagnóstico de la CBP en 12 casos (19,3%), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55,7 años (rango 36,3-79,0) y una mediana de tiempo entre ambos diagnósticos de 1,9 años (rango: 0,05-20,58 años).

La ES fue la EAS asociada a la CBP con más frecuencia, diagnosticada en 13 pacientes (21%), 7 del subtipo EScl y 6 pre-ES. Otras EAS asociadas a la CBP fueron el síndrome de Sjögren en 7 casos (11%) y la artritis reumatoide en 4 casos (6,4%). Dos de estos pacientes padecían síndromes de solapamiento, uno EScl y síndrome de Sjögren y uno EScl y artritis reumatoide.

Cinco pacientes (8%) con pre-ES fueron diagnosticados tras completar el protocolo de estudio y 2 de ellos desarrollaron una EScl a los 7 y 8 meses de su entrada en el estudio. Del resto de los pacientes en los que se detectó un anticuerpo específico de ES, diferente de los ACA, ninguno cumplió criterios diagnósticos de ES. Los pacientes con pre-ES fueron incluidos en el grupo CBP-EAS para el análisis comparativo de grupos.

Se visualizaron alteraciones en la capilaroscopia en 16 de los 20 pacientes del grupo CBP-EAS (80%) con estudio valorable. El patrón fue sugestivo de ES en 10 de ellos (50%), 8 con patrón lento (80%) y 2 con patrón activo (20%). En 6 pacientes (30%), 3 con artritis reumatoide (30%), 2 con ES (10%), y uno con síndrome de Sjögren (5%), el patrón capilaroscópico fue inespecífico.

En el estudio biviado (tabla 2) se compararon las características de los 22 pacientes con CBP-EAS respecto a los 40 pacientes con CBP-no EAS. Los pacientes con CBP-EAS tenían, con mayor frecuencia, síntomas extrahepáticos (100 vs. 72,5%; $p < 0,009$), en particular el síndrome seco (68 vs. 42,5%; $p < 0,025$), fenómeno de Raynaud (68 vs. 7,5%; $p < 0,001$), telangiectasias (31,8 vs. 5%; $p < 0,003$), artritis (41 vs. 2,5%; $p < 0,001$) y disnea (45,4 vs. 12,5%; $p < 0,002$). La positividad de los ACA (54,5 vs. 5%; $p < 0,001$) fue el

Tabla 2
Síntomas y signos extrahepáticos en algún momento de la enfermedad. Estudio comparativo entre grupos

| | CBP (N=62) | CBP-no EAS (N=40) | CBP-EAS (N=22) | p |
|------------------------------------|--------------|-------------------|----------------|-------|
| Síntomas extrahepáticos, n (%) | 51 (82,2) | 29 (72,5) | 22 (100) | 0,009 |
| Fenómeno de Raynaud, n (%) | 18 (29) | 3 (7,5) | 15 (68) | 0,001 |
| Úlceras digitales, n (%) | 3 (4,8) | 0 | 3 (13,6) | 0,035 |
| Esclerodactilia, n (%) | 3 (4,8) | 0 | 3 (13,6) | 0,035 |
| Telangiectasias, n (%) | 9 (14,5) | 2 (5) | 7 (31,8) | 0,003 |
| Calcinosis, n (%) | 2 (3,2) | 0 | 2 (9) | ns |
| Síndrome seco, n (%) | 32 (51,6) | 17 (42,5) | 15 (68) | 0,025 |
| Afección gastrointestinal, n (%) | 35 (56,5) | 23 (57,5) | 12 (54,5) | ns |
| RGE, n (%) | 26 (42) | 17 (42,5) | 9 (41) | ns |
| Disnea, n (%) | 15 (24,2) | 5 (12,5) | 10 (45,4) | 0,002 |
| EPI, n/N (%) | 5 (8) | 2 (5) | 3 (13,6) | ns |
| HTP, n/N (%) | 0 | 0 | 0 | ns |
| Artritis, n (%) | 10 (16,1) | 1 (2,5) | 9 (41) | 0,001 |
| Afección cardíaca (n, %) | 4 (6,4) | 2 (5) | 2 (9) | ns |
| Afección renal (n, %) | 1 (2,5) | 0 | 1 (4,5) | ns |
| Capilaroscopia patológica, n/N (%) | 27/54 (50) | 11/34 (32,3) | 16/20 (80) | 0,001 |
| Patrón inespecífico, n/N (%) | 16/54 (29,6) | 10/34 (29,4) | 6/20 (30) | ns |
| Patrón de esclerodermia, n/N (%) | 11/54 (20,3) | 1/34 (2,9) | 10/20 (50) | 0,001 |
| «Patrón lento» | 9/11 (81,8) | 1/1 (100) | 8/10 (80) | 0,001 |
| «Patrón activo» | 2/11 (18) | 0 | 2/10 (20) | ns |

CBP: cirrosis biliar primaria; CBP-EAS: CBP y EAS asociada; CBP-no EAS: CBP sin EAS asociada; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; HTP: hipertensión pulmonar; RGE: reflujo gastroesofágico.

Tabla 3

Resultados del estudio inmunológico y análisis comparativo entre grupos: 4a. Grupo CBP-noEAS vs. CBP-EAS; 4b. Grupo CBP-ES vs. CBP-no ES

| Anticuerpos antinucleares dirigidos contra: | 4a. CBP (N=62) | | | 4b. CBP-EAS (N=22) | | |
|---|-------------------|----------------|-------|--------------------|-----------------|-------|
| | CBP-no EAS (N=40) | CBP-EAS (N=22) | p | CBP-ES (N=13) | CBP-no ES (N=9) | p |
| ANA, n (%) | 27 (67,5) | 20 (91) | ns | 13 (100) | 7 (77,8) | ns |
| AMA, n (%) | 31 (77,5) | 15 (68) | ns | 8 (61,5) | 7 (77,8) | ns |
| S100, n (%) | 8 (20) | 2 (9) | ns | 0 | 2 (22,2) | ns |
| Gp210, n (%) | 2 (5) | 1 (4,5) | ns | 0 | 1 (11,1) | ns |
| Topo I, n (%) | 0 | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| ACA, n (%) | 2 (5) | 12 (54,5) | 0,001 | 12 (92,3) | 0 | 0,001 |
| CENP-A/B, n (%) | 2/2 (100) | 10/12(83) | 0,001 | 10 (83) | 0 | 0,001 |
| ARN-pol III (RP 11, RP 155), n (%) | 2 (5) | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| U3RNP (fibrilarina), n/N (%) | 0 | 1 (4,5) | ns | 1 (7,7) | 0 | ns |
| NOR90, n (%) | 2 (5) | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| Th/To, n (%) | 1 (2,5) | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| Pm-Scl (100, 75), n (%) | 0 | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| Ku, n (%) | 0 | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| PDGFR, n (%) | 0 | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| Ro52, n (%) | 13 (32,5) | 8 (36,3) | ns | 3 (23) | 5 (55,6) | ns |
| U1RNP | 1 (2,5) | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| Sm, n (%) | 0 | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| Ro60, n (%) | 5 (12,5) | 5 (22,7) | ns | 1 (7,7) | 4 (44,4) | ns |
| La, n (%) | 0 | 0 | ns | 0 | 0 | ns |
| CCP | 0 | 2/13 (15) | ns | 0 | 2 (22) | ns |

ACA: anticuerpos anticentrómero; ANA: anticuerpos antinucleares; AMA: anticuerpos antimitocondriales; ARN-pol III: anticuerpos anti-ARN-polimerasa III; CBP: cirrosis biliar primaria; CBP-EAS: CBP con EAS; CBP-ES: CBP con ES asociada; CBP-no EAS: CBP sin EAS asociada; CBP-no ES: CBP con otra EAS asociada diferente de EAS; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; CCP: anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado; ES: esclerosis sistémica; PDGFR: anticuerpos antirreceptor del factor de crecimiento de las plaquetas; Topo I: anticuerpos antitopoisomerasa I; U1RNP: anticuerpos anti-U1 ribonucleoproteína; U3RNP: anticuerpos antifibrilarina.

único hallazgo inmunológico más frecuente en pacientes con CBP-EAS. No se observaron diferencias significativas en el resto de especificidades antigénicas, aunque es destacable la alta prevalencia de anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 en ambos grupos: en 8 (36,3%) y 5 (22,7%) pacientes del grupo CBP-EAS y en 13 (32,5%) y 5 (12,5%) del grupo CBP-no EAS, respectivamente (tabla 3).

Se observó una mayor incidencia de alteraciones capilares capilares en el grupo de CBP-EAS respecto del grupo CBP-no EAS (81 vs. 33,3%; $p < 0,001$), en particular dilataciones capilares (75 vs. 14,7%; $p < 0,001$), megacapilares (40 vs. 2,9%; $p < 0,001$), hemorragias (25 vs. 2,9%; $p < 0,002$) y pérdida vascular (50 vs. 2,9%; $p < 0,001$), lo que pone de manifiesto una mayor incidencia de patrón capilaroscópico sugestivo de ES (47,6 vs. 3%; $p < 0,001$) en estos pacientes.

Criterios de enfermedad grave

Al finalizar el estudio, 10 pacientes (16,1%) de la cohorte de CBP cumplían criterios clínicos y/o ecográficos de cirrosis hepática, 3 del grupo CBP-EAS y 7 del grupo CBP-no EAS (13,6 vs. 17,5%; p : ns). Todos ellos estaban en un estadio Child-Pugh A, excepto un paciente del grupo CBP-no EAS que se encontraba en estadio Child-Pugh B. No se encontraron diferencias en los niveles de bilirrubina total. De los pacientes del grupo CBP-EAS, 2 se asociaron a síndrome de Sjögren y uno a artritis reumatoide.

Discusión

El protocolo de estudio aplicado a esta cohorte de 62 pacientes con CBP ha permitido determinar una prevalencia de EAS del 35,4%. La ES fue la EAS más frecuente, identificada en el 21% de los pacientes, seguido de síndrome de Sjögren y artritis reumatoide en el 11,3% y en el 6,4%.

Los pacientes con CBP-EAS presentaron una mayor incidencia de manifestaciones clínicas extrahepáticas como síndrome seco, fenómeno de Raynaud, telangiectasias, artritis y disnea, así como una mayor asociación a ACA y a alteraciones morfológicas capilares sugestivas de ES. Al finalizar el estudio, 5 pacientes (8%) con CBP

fueron catalogados de pre-ES, no diagnosticada previamente, al presentar fenómeno de Raynaud y anticuerpos específicos de ES (4 ACA, uno anti-U3RNP), más un patrón de capilaroscopia lento, sugestivo de ES, en 4 casos.

La prevalencia de EAS, en particular ES, de esta cohorte de pacientes con CBP es similar a la descrita por Marasini et al.³ (un 27,6% y un 19,4%, respectivamente), al aplicar criterios de clasificación similares a este estudio. Sin embargo, otras series metodológicamente distintas, como la de Modena et al.² (un 61,5% y un 30,7%), Watts et al.³¹ (un 53% y un 8%) y Wang et al.⁵ (un 46,6% y un 2,8%) obtuvieron resultados divergentes (tabla 4). El elevado porcentaje de EAS identificado en algunas series probablemente sea debido al gran número de pacientes clasificados como síndrome de Sjögren, que alcanza el 25% en la de Watts et al.³¹ y el 35% en la de Wang et al.⁵. Sin embargo, si se requiriera una inmunología positiva para el diagnóstico de síndrome de Sjögren la prevalencia disminuía al 4%, similar a la presente cohorte, que por otra parte también recogía un 47-70% de pacientes con síndrome seco, particularmente en el grupo con CBP-EAS. En los pacientes con CBP, el síndrome seco se asocia, con frecuencia, a una sintomatología glandular más leve respecto de los pacientes con síndrome de Sjögren primario y ausencia de anticuerpos séricos³². En este sentido, solo deberían considerarse asociados a la CBP aquellos pacientes con sequedad glandular y presencia de autoanticuerpos anti-Ro y/o anti-La, según los criterios empleados en la cohorte estudiada. Por otra parte, la escasa prevalencia de ES (2,8-8%) diagnosticada en la serie de Watts et al.³¹ y Wang et al.⁵ probablemente esté relacionada con el empleo de los criterios preliminares de clasificación de la ACR para la ES, de 1980³³. Es conocido que un 20-30% de pacientes con EScl no cumplen estos criterios de clasificación²¹. Dos estudios prospectivos más recientes han mostrado una prevalencia de ES del 18,8-23% (4-19% EScl y 4-12,5% pre-ES) en pacientes con CBP. En ambas series, un 22% de los pacientes referían fenómeno de Raynaud, se visualizó un patrón de capilaroscopia sugestivo de ES en un 18% y se identificaron anticuerpos anti-CENP-B en un 18%^{34,35} (tabla 4). Otros anticuerpos específicos de ES como anti-Th/To y anti-ARN-pol III fueron positivos en el 9% y en el 4% respectivamente³⁴. Estos autores

Tabla 4

Comparación de prevalencia de EAS y ES en diferentes series de CBP

| | CBP, N | ANA, n(%) | EAS, n(%) | ES, n(%) | Fenómeno de Raynaud, n(%) | Síndrome seco, n(%) | Otras, n(%) |
|------------------------------|--------|------------|------------|-----------|---------------------------|---------------------|---|
| Clarke et al. ¹ | 83 | 8 (9,6) | 23 (27,7) | 8 (9,6) | 10 (12) | 5 (6) | – |
| Makinen et al. ⁶ | 48 | 37 (77) | – | 9 (19) | 7 (14) | – | – |
| Modena et al. ² | 26 | 14 (53,8) | 16 (61,5) | 8 (30,7) | 7 (27) | 7 (27) | – |
| Marasini et al. ³ | 170 | 96 (56,4) | 47 (27,6) | 33 (19,4) | 54 (31,7) | – | 6 (3,5) SSj 3 (1,7) AR 3 (1,7) LES 1 (0,5)EMTC 1 (0,5) PM |
| Watts et al. ³¹ | 160 | 18 (11) | 84 (53) | 12 (8) | 38 (24) | 33 (21) | 40 (25) SSj 12 (17) AR 2 (1) LES |
| Wang et al. ⁵ | 322 | 275 (85) | 150 (46,6) | 9 (2,8) | 64 (20) | – | 112 (35) SSj 9 (2,8) AR 12 (3,7) LES 10 (3,1) PM |
| Mari et al. | 62 | 47 (75,8) | 21 (33,9) | 12 (19,3) | 18 (29) | 32 (51,6) | 6 (9,6) SSj 3 (4,8) AR |
| Tovoli et al. ³⁵ | 80 | 42 (52,5) | – | 15 (18,8) | 18 (22,5) | – | – |
| Total,n/N | 951 | 537 (56,4) | 341 (35,5) | 106 (11) | 198/865 (22,9) | 77/340 (22,6) | – |

ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; CBP: cirrosis biliar primaria; EAS: enfermedad autoinmune sistémica; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; PM: polimiositis; SSj: síndrome de Sjögren primario.

emplearon los criterios de clasificación de LeRoy y Medsger de 2001, como en la presente cohorte. Otras características, como el sexo, edad media y tiempo de evolución de la CBP, también fueron similares a nuestra cohorte.

En el estudio inmunológico se constató una prevalencia de ANA y ACA similar a otras series^{3,6,7}. Todos los pacientes con ACA eran ES del grupo CBP-EAS. A diferencia de Joyal et al.³⁴, se detectaron otros anticuerpos específicos de ES (anti-ARN-pol III, anti-U3RNP, anti-NOR90 o anti-Th/To) en un 9,6% de pacientes con CBP, aunque sin manifestaciones clínicas ni alteraciones capilaroscópicas sugestivas de ES que permitieran confirmar su diagnóstico. Un solo paciente con anticuerpos anti-U3RNP, no diagnosticado previamente de EAS, se clasificó de pre-ES al referir fenómeno de Raynaud.

Aunque los pacientes con CBP tienen una elevada incidencia de alteraciones morfológicas capilares inespecíficas respecto de pacientes con otras hepatopatías, el hallazgo de un patrón capilar sugestivo de ES se asocia a la presencia de ACA y/o a manifestaciones sugestivas de ES en el 20-75% de las ocasiones^{9,10}. En el presente estudio, se visualizó un patrón de ES, mayoritariamente patrón lento, en el 20,4% de pacientes con CBP y, en el 90% de los casos, correspondía a pacientes con CBP-EAS. Estos resultados apoyan la utilidad de la capilaroscopia como una herramienta diagnóstica útil para discriminar a pacientes con CBP, según su asociación o no a una EAS.

En este estudio, la incidencia de pacientes con CBP en tratamiento con ácido ursodeoxicólico era alta y similar a otras series. Es conocido que este fármaco ha conseguido enlentecer la progresión a insuficiencia hepática y ha mejorado significativamente la supervivencia hasta acercarse a la de la población general¹⁶. Este hecho puede explicar que la incidencia de insuficiencia hepática a los 9 años de mediana de seguimiento de esta cohorte de CBP sea muy baja y similar para ambos grupos, CBP-EAS y CBP-no EAS. Rigamonti et al.¹³ y Joyal et al.³⁴ han sugerido que la afección hepática es más leve y con una progresión más lenta a insuficiencia hepática en pacientes con CBP asociada a ES y ACA. Sin embargo, aunque en la serie de Rigamonti et al.¹³, la mortalidad de los pacientes con CBP aislada y asociada a ES era similar, en el segundo grupo la mortalidad se relacionaba con una disfunción orgánica asociada a la enfermedad sistémica. Es interesante destacar que la disnea de esfuerzo afectaba a una cuarta parte de los pacientes con CBP, la mayoría del grupo CBP-EAS, y que se relacionaba con una EPI en el 80% de los pacientes. Los

síntomas respiratorios y la existencia de EPI son hallazgos frecuentes en los pacientes con CBP, hasta en un 50% y un 15% respectivamente, sobre todo cuando se asocian a fenómeno de Raynaud o a una EAS, como la ES o el síndrome de Sjögren^{37,38}.

El análisis de esta cohorte de CBP tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el pequeño tamaño muestral, que dificulta la obtención de diferencias significativas en algunos resultados con tendencia a ser más frecuentes en pacientes con CBP-EAS y, en segundo lugar, el diseño retrospectivo del estudio, que ha impedido disponer de todas las pruebas complementarias que permiten discriminar correctamente a los pacientes con pre-ES y ES *sine scleroderma*. En algunos casos, el periodo de seguimiento puede ser relativamente corto para identificar a todos los pacientes con evolución a ES. Sin embargo, este estudio protocolizado ha permitido identificar una incidencia de EAS asociada a CBP del 35,4% que, en la mayoría de los casos, es una ES. Este dato refuerza la importancia de un estudio dirigido a identificar una EAS y no limitarse a una valoración de la función hepática. Los pacientes con CBP-EAS tienen, con mayor frecuencia, manifestaciones extrahepáticas como fenómeno de Raynaud, síndrome seco, telangiectasias, artritis y disnea, así como una asociación significativa a ACA y a alteraciones capilaroscópicas sugestivas de ES, que pueden ser factores predictores de la asociación de ambas enfermedades. Es destacable que un 8% de los pacientes fueron clasificados de pre-ES no diagnosticada previamente y que algunos evolucionaron a ES durante el seguimiento. Por lo tanto, en pacientes con CBP, es recomendable realizar una valoración sistémica que incluya una anamnesis y exploración física específicas, así como la determinación de un perfil inmunológico adecuado y la realización de una capilaroscopia, que permitan identificar precozmente la existencia de alguna EAS.

Conflicto de intereses

Ni la capilaroscopia ungueal microscópica, ni ninguna otra técnica empleada en el estudio, han sido patrocinadas por la industria. Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

- Clarke AK, Galbraith RM, Hamilton EBD, Williams R. Rheumatic disorders in primary biliary cirrosis. *Ann Rheum Dis*. 1978;37:42–7.

2. Modena V, Marengo C, Amoroso A, Rosina F, Constantini P, Bellando P, et al. Primary biliary cirrhosis and rheumatic diseases: A clinical, immunological and immunogenetic study. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4:129-34.
3. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: An appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60:1046-9.
4. Wiesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:1135-44.
5. Wang L, Zhang FC, Chen H, Zhang X, Xu D, Li YZ, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: A population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2013;19:5131-7.
6. Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum*. 1983;26:914-7.
7. Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H, Tamura T, Miyachi Y. Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: A comparison with patients with systemic sclerosis alone. *J Dermatol*. 1999;26:18-22.
8. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M, Armadans L, Cuenca R, Solans R, et al. Estudio de las alteraciones capilarescópicas en la esclerodermia y su asociación con la afección orgánica, las formas clínicas y la progresión de la enfermedad. *Med Clin (Barc)*. 1991;97:561-4.
9. Fonollosa V, Simeón CP, Castells L, García F, Castro A, Solans R, et al. Morphologic capillary changes and manifestations of connective tissue diseases in patients with primary biliary cirrhosis. *Lupus*. 2001;10:628-31.
10. Monroe K, Takahashi A, Abe K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Evaluation of nail fold capillaroscopy findings in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res*. 2014;44:E129-36.
11. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, Neuberger D, Lindor K, Bloch DB. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1116-22.
12. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KS, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol*. 2009; 36:2250-6.
13. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55:388-94.
14. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol*. 2007;34:1855-63.
15. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202-5.
16. LeRoy EC, Medsger Jr TA. Criteria for de classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573-6.
17. Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early-versus late-onset systemic sclerosis: Differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:73-81.
18. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008;50:3902-12.
19. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology*. 2000; 31:1005-13.
20. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:291-308.
21. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: Clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:789-800.
22. Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42:71-5.
23. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO); CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
24. Maricq HR. Widefield capillary microscopy: Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1981;24:1159-65.
25. Maricq HR, Le Roy EC, D'Angelo WA, Medsger Jr TA, Rodnana GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum*. 1980;23:183-9.
26. Petri M, Orbai AM, Alarcón 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; 64:2677-86.
27. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al.; European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: A revised version to the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
28. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
29. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292:344-7.
30. Alarcón-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases. En: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 323-32.
31. Watts FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: A population-based cohort study. *QJM*. 2004;97:397-406.
32. Kaplan MJ, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: A retrospective review. *BMC Gastroenterol*. 2002;2:21.
33. 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.
34. Joyal F, Senécal JL, Vincent C, Fritzler MJ, Poliquin M, Dominguez M, et al. Primary biliary cirrhosis and systemic sclerosis: Analysis of the clinical, serological, microvascular and prognostic aspects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 3). 279.
35. Tovoli F, Granito A, Giampaolo L, Frisoni M, Volta U, Fusconi M, et al. Nailfold capillaroscopy in primary biliary cirrhosis: A useful tool for the early diagnosis of scleroderma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;23:39-43.
36. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Cluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12. CD000551.
37. Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease: A prospective study in 178 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:676-9.
38. Hiaroka A, Kojima N, Yamauchi Y, Ninomiya T, Masumoto T, Michitaka K, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med*. 2001;40:1104-8.

5. DISCUSIÓN GENERAL

La ES es una enfermedad autoinmune sistémica que puede afectar a la mayoría de órganos internos mediante la acumulación de colágeno en los tejidos y/o desarrollo de una vasculopatía obliterante, en un entorno de disfunción autoinmune. Sin embargo, aunque la afección hepática es una manifestación clínica que aparece en un 37-52% de pacientes con ES a lo largo del curso de la enfermedad, no se considera característica de esta entidad y se han publicado pocos estudios que valoren la relación bidireccional entre la ES y la afección hepatobiliar, en particular autoinmune órganoespecífica, motivo de esta Tesis Doctoral.

El primer artículo es un estudio observacional multicéntrico Español de 1572 pacientes con ES, que se realizó en colaboración con los investigadores del registro RESCLE. Este es el primer estudio de la literatura que estima la prevalencia de las distintas causas de DHB en una gran serie de pacientes con ES y compara las características de los pacientes con ES-DHB y ES-sin DHB, tanto de la cohorte completa, como de los 4 subtipos cutáneos.

El segundo artículo es un estudio observacional multidisciplinar realizado en el hospital universitario Parc Taulí, que reclutó una cohorte de 62 pacientes con CBP a los que se aplicó un protocolo de estudio dirigido a determinar la prevalencia de EAS asociada a esta entidad, estimar la incidencia de manifestaciones clínicas extrahepáticas, alteraciones capilaroscópicas y autoinmunidad. Se han publicado algunos estudios en este sentido, aunque ninguno en nuestro entorno.

**Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets:
Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry**

Artículo 1. Mari-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-Parra JA, Rodríguez Carballeira M, Marín-Ballvé A, Iniesta-Arandia N, Colunga-Argüelles D, Castillo-Palma MJ, Sáez-Comet L, Egurbide-Arberas MV, Ortego-Centeno N, Freire M, Vargas Hitos JA, Chamorro AJ, Madroño-Vuelta AB, Perales-Fraile I, Pla-Salas X, Fernández-De-La-Puebla RA, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C; RESCLE Investigators; Systemic Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). *Semin Arthritis Rheum* 2018; 47:849-857. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.004.

Los resultados del primer estudio, que incluyó 1572 pacientes con ES, revelaron que la mayoría pertenecían al subtipo EScl (n = 924, 59%), seguido de la EScd (n = 359, 22.9%), ESSn (n = 166, 10.6%) y pre-ES (n = 117, 7.5%). Durante el periodo de seguimiento de 14.3 ± 11.6 años desde el diagnóstico, la prevalencia de DHB en la cohorte global de ES se estimó en 7,5% (n = 118). Por subtipos cutáneos, la prevalencia fue similar para pacientes EScl y ESSn (9,5% y 10,8%, respectivamente), en concordancia con estudios previos que detectan características clínicas e inmunológicas similares para ambos subtipos, a excepción de una mayor prevalencia de manifestaciones vasculares periféricas en el primero (176). Como era de esperar, la prevalencia de DHB fue significativamente menor en pacientes con EScd (1,6%) que en cualquier otro subtipo cutáneo y la del subtipo pre-ES (4.2%) fue significativamente menor que la de ESSn. La alteración hepática se evidenció después del diagnóstico de ES en el 57% y previamente en el 26% de los pacientes. Las EHAP representaron el 77% de todas las causas de DHB y el 5,8% de la cohorte de ES. La principal causa fue la CBP (4,3%) seguida de la HAI (1,2%) y CBP con AMA negativo (0,4%). Otras causas de DHB incluyeron las enfermedades hepáticas secundarias en 0.7%, DHB relacionada con la ES en 0.4%, HNR en 0.2%, CH en 0.2% y DHB de origen desconocido en 0.1%. La mortalidad fue del 17% en el momento de finalizar el estudio, y la causa de muerte fue relacionada con la ES en el 45% de los casos. La DHB fue la causa de muerte en solo el 2,3% de pacientes, todas en el subtipo EScl.

El análisis univariado mostró que, en los pacientes con ES-DHB, el tiempo transcurrido desde el primer síntoma de la ES hasta el diagnóstico fue más prolongado, eran pacientes mayores en el momento del diagnóstico y el tiempo de seguimiento fue

mayor. También se observó una mayor prevalencia de telangiectasias, calcinosis cutánea, disfunción diastólica del VI, síndrome seco y presencia de ACA y AMA.

El análisis multivariado confirmó que los pacientes con ES-DHB tenían un menor riesgo de desarrollar un subtipo EScl y que el tiempo transcurrido desde el primer síntoma de ES hasta el diagnóstico de ES fue más prolongado. Además, la calcinosis cutánea, la disfunción diastólica del VI, el síndrome seco y los ACA se asociaron de forma independiente con la DHB. En los pacientes con EScl-DHB, el tiempo transcurrido desde el primer síntoma de ES hasta el diagnóstico fue más prolongado y tuvieron una mayor prevalencia de síndrome seco y ACA. El síndrome seco fue la única característica significativamente asociada a los pacientes con ESSn-DHB.

La calcinosis cutis se detectó en el 18% de nuestra cohorte de ES y se asoció significativamente a los pacientes con ES-DHB (26%). Probablemente, esta relación se deba a una mayor prevalencia de CBP en los pacientes con EScl. La calcinosis suele ser una manifestación tardía de la ES, descrita con frecuencia en pacientes con EScl y ACA, hallazgo que también queda patente en nuestra serie de pacientes con ES-DHB (177).

Algunos autores han descrito la existencia de disfunción diastólica del VI en 17.7-44% de pacientes con ES y sugieren que puede ser debida al desarrollo de fibrosis miocárdica, como resultado de una lesión recurrente por isquemia-reperusión en el lecho microvascular (178,179). En nuestro estudio, la disfunción diastólica del VI involucró al 46% de los pacientes con ES-DHB. Debe destacarse que los pacientes con ES-DHB eran mayores en el diagnóstico de la ES, había transcurrido más tiempo desde el primer síntoma de ES hasta el diagnóstico y el periodo de seguimiento fue más prolongado, factores que se han asociado a disfunción diastólica del VI (178,179).

El síndrome seco se identificó en el 31% de nuestra cohorte de ES y se registró con mayor frecuencia en pacientes con ES-DHB (51%). Sin embargo, el síndrome de Sjögren fue diagnosticado sólo en el 10% de la cohorte con un predominio no significativo en el grupo de DHB. Estos resultados fueron similares a los obtenidos de los pacientes con EScl-DHB y ESSn-DHB. Estudios recientes describen la presencia de síndrome seco hasta en el 71% de pacientes con ES, mientras que el síndrome de Sjögren sólo en el 14-34%. Estos resultados se podrían justificar por la existencia de fibrosis alrededor de los capilares y los conductos excretores en las muestras de biopsia de la mayoría de los pacientes, en lugar de una infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas, más propia del síndrome de Sjögren. Aunque la prevalencia de síndrome de Sjögren en nuestro estudio de ES no fue

significativamente mayor en aquellos con CBP, ambas entidades comparten varios trastornos del sistema inmune que involucran a los linfocitos B, linfocitos T citotóxicos y linfocitos T auxiliares que apoyan la hipótesis de que algunas condiciones autoinmunes tienden a agruparse en un mosaico de síndromes conocido como poliautoinmunidad (180–184). Los ACA se detectaron con mayor frecuencia en pacientes con ES-DHB y su presencia puede estar relacionada con el predominio del subconjunto de EScl en el que los ACA son los AA más comunes (185).

Aunque es conocido que el hígado generalmente no es un órgano diana primario en la ES, el riesgo relativo de encontrar alguna enfermedad hepática crónica es de 2,5 a 4,3 veces en estos pacientes en comparación con la población general (161). En este sentido, algunos estudios pequeños, describen anomalías en el TFH durante el seguimiento clínico de estos pacientes en un 15.5-44.7% de los casos (96,97,186). Ante un TFH anormal en pacientes con ES, se debe considerar un amplio espectro de enfermedades, como la esteatosis, las EHAP (CBP, HAI y CEP), fármacos hepatotóxicos, arteritis, hepatitis viral, HNR, relacionada con ES y otras causas menos frecuentes (96,97,103,163,164,187–189). Sin embargo, la escasa literatura sobre las causas de DHB en la ES no permite establecer una jerarquía de la prevalencia de cada hepatopatía.

En nuestra serie, la causa más frecuente de DHB fue la CBP. Esta asociación se evidenció con mayor frecuencia en pacientes con EScl y ESsn (5% y 9%, respectivamente) y rara vez se observó en pacientes con EScd (0,6%), como se ha señalado en estudios previos (12,190). La CBP es una enfermedad hepática colestásica crónica que suele asociarse, con frecuencia, a otras enfermedades autoinmunes. Así, se ha descrito que puede coexistir una enfermedad autoinmune órganoespecífica o sistémica en hasta un 55% de los pacientes con CBP (191). Muchos estudios han destacado la relación entre la CBP y ES y han sugerido que esta asociación puede ser más que una coincidencia y que ambas enfermedades pueden tener un nexo autoinmune común. Esta reflexión está avalada por la prevalencia relativamente alta de CBP (4,3%) de nuestro estudio, que concuerda con otros grandes estudios (2-4%) y es mucho mayor que la observada en la población general (0,002-0,04%) (34,163,164,187,188,192). La etnicidad también puede tener alguna influencia en la prevalencia de CBP en la ES, ya que ésta es más alta (9.8%) en pacientes japoneses que en países occidentales (163,164,186–188).

Muchos autores sugieren que el subtipo EScl podría tener una patogénesis distinta, con una base autoinmune más influyente. La prevalencia de AMA del 10% en nuestra

cohorte de ES, dentro del rango del 5-25% descrito en la literatura (180), y que alcanzó el 55% en pacientes con ES-DHB también apunta en este sentido. Debemos destacar que el diagnóstico de CBP se estableció sólo en casi la mitad de los pacientes con ES y AMA. Sin embargo, aunque se considera que estos anticuerpos son un sello distintivo de la CBP, cada vez es más evidente que su detección puede preceder muchos años al diagnóstico e, incluso, puede que no se desarrolle la hepatopatía (152,186,190,193). Por el contrario, se detectaron ACA en el 81% de los pacientes con ES y CBP. La coexistencia de ACA y AMA se detectó en el 39% de los pacientes con ES-DHB, pero la prevalencia alcanzó el 65% cuando solo se tuvieron en cuenta los pacientes con ES y CBP. Durante la última década, una gran cantidad de datos han relacionado las bases genéticas de la ES y la CBP. Una revisión reciente de Rigamonti y cols. resaltaron que algunos factores genéticos compartidos como HLA-DRB1, DQA1, DQB1, IRF5 y STAT4 podrían predisponer a la coexistencia de ambas enfermedades autoinmunes. Curiosamente, el HLA-DR11, que también se identifica en la ES, se considera protector en la CBP. Un argumento que puede dar razón a este hallazgo es que el HLA-DR11 se asocia a pacientes con ES y anticuerpos anti-topoisomerasa I y estos anticuerpos se asocian, a su vez, con el subtipo ES_{cd}, conocido por su baja coexistencia de CBP (18,136,180,194). La CBP-AMA negativo comparte características clínicas, bioquímicas, histológicas y pronósticas similares con la CBP clásica y, hoy en día, se considera una variante de la CBP (191). En el presente estudio, se observó CBP-AMA negativo en el 0,4% de los pacientes con ES y, por lo tanto, la prevalencia general de CBP en nuestra cohorte de ES alcanzó el 4,7%.

La HAI es una enfermedad inflamatoria del hígado que comparte algunas similitudes clínicas e inmunológicas con las EAS. La HAI se ha observado principalmente en pacientes con LES y SSp y sólo raramente en la ES (195), a veces solapada con la CBP (141,196,197). En nuestro estudio, la HAI fue la segunda causa de DHB y representa el 1.2% de la cohorte de ES. La mayoría de los casos (84.2%) fueron diagnosticados en pacientes con ES_{cl} y solo 10.5% y 5.3% fueron identificados en la ES_{cd} y preES, respectivamente. Recientemente, una revisión de la literatura de once pacientes con ES y HAI ha puesto de manifiesto que el 82% son ES_{cl} y el 9% ES_{cd}, en concordancia con nuestros datos (196) sugiriendo, una vez más, que el subtipo ES_{cl} tiene una mayor base de poliautoinmunidad que la ES_{cd}.

El tiempo medio de seguimiento para toda la cohorte de ES fue de 14.3 ± 11.6 años y la mediana del tiempo de supervivencia desde el primer síntoma de 42.8 años (rango: 38-

47). Cuando se agruparon las causas de muerte, como relacionadas y no relacionadas con la ES, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad global de la cohorte de pacientes con ES, con y sin DHB, a pesar de un seguimiento prolongado que parece suficiente para permitir una detección precisa de factores predictivos de muerte. La supervivencia acumulada desde el primer síntoma de ES, estimado mediante las curvas de Kaplan-Meier, no mostró diferencias significativas en la comparación de pacientes con y sin DHB, tanto para la cohorte global de ES, como para los subtipos cutáneos. La supervivencia no se alteró significativamente.

Los puntos fuertes de este estudio incluyen que es una gran cohorte multicéntrica de pacientes Españoles con ES, a pesar de ser catalogada como una enfermedad rara, con un período de seguimiento largo que ha permitido establecer la prevalencia y las causas de DHB en pacientes con ES. Estos estudios de cohortes permiten identificar, con mayor facilidad, las manifestaciones relacionadas con la enfermedad y los factores predictores de desarrollar un resultado determinado según las diferentes exposiciones. Sin embargo, tales cohortes suelen tener algunas limitaciones, como la ausencia de datos en algunas variables, las pérdidas de seguimiento y los posibles defectos en el diagnóstico clínico por parte del médico responsable, que no se pueden verificar. A pesar de estas limitaciones, nuestros datos permiten concluir que la DHB no es un evento infrecuente en la ES y que se detecta, habitualmente, después del diagnóstico de ésta en pacientes que, raramente, se clasifican de EScd y que tienen una mayor prevalencia de calcinosis cutánea, disfunción diastólica de VI, síndrome seco y presencia de ACA, aunque no es significativa su influencia en la supervivencia, ni global ni por subtipos cutáneos.

Prognostic implications of extra-hepatic clinical manifestations, autoimmunity and microscopic nail capillaroscopy in patients with primary biliary cirrhosis.

Artículo 2. Marí-Alfonso B, Amengual-Guedan MJ, Vergara-Gómez M, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Jove-Buxeda E, Oliva-Morera J, Tolosa-Vilella C. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 8-15.

Los resultados del segundo estudio, que incluyó 62 pacientes con CBP, muestran una prevalencia de EAS del 35,4%. La ES resultó la EAS diagnosticada con más frecuencia (21%), seguido del SSp y AR en 11,3% y 6,4%, respectivamente. La prevalencia de EAS, en particular la ES, de esta cohorte de pacientes con CBP es similar a la descrita por Marasini y cols. (27,6% y 19,4%, respectivamente), con la aplicación de criterios de clasificación similares a nuestro estudio. Sin embargo, otras series metodológicamente distintas, como la de Modena y cols. (198) (61,5% y 30,7%, respectivamente), Watt y cols. (137) (53% y 8%) y Wang y cols. (199) (46,6% y 2,8%) obtuvieron resultados divergentes (tabla 4). El elevado porcentaje de EAS identificado en algunas series probablemente sea debido al gran número de pacientes clasificados como SSp, que alcanza el 25% en la de Watt (137) y el 35% en la de Wang (199). Sin embargo, si se requería una inmunología positiva para el diagnóstico de SSp la prevalencia disminuía al 4%, cifra similar a la presente cohorte que, por otra parte, también recogía un 47-70% de pacientes con síndrome seco, concretamente en el grupo con CBP-EAS. En los pacientes con CBP, el síndrome seco se asocia, con frecuencia, a una sintomatología glandular más leve respecto de los pacientes con SSp y ausencia de AA séricos (200). En este sentido, sugerimos que solo deberían considerarse SSp asociados a la CBP aquellos pacientes con sequedad glandular y presencia de AA anti-Ro y/o anti-La, como se clasificó en nuestra cohorte. Por otra parte, la escasa prevalencia de ES (2,8- 8%) diagnosticada en las series de Watts (137) y Wang (199) probablemente esté relacionada con el empleo de los criterios preliminares de clasificación de la ACR para la ES, de 1980 (5), en los que un 20-30% de pacientes con EScl no cumplen los criterios (12). Dos estudios prospectivos, más recientes, han mostrado una prevalencia de ES del 18,8-23% (4-19% EScl y 4-12,5% preES) en pacientes con CBP. En ambas series, un 22% de los pacientes referían FR, se visualizó un patrón de CUM sugestivo de ES en un 18% y se identificaron anticuerpos ACA, serotipo CENP-B, en un 18% (201) (tabla 4). Otros AA específicos de ES, como anti-Th/To y anti-

RNA-pol III, fueron positivos en el 9% y en el 4%, respectivamente. En ambos estudios, los autores emplearon los criterios de clasificación de LeRoy y Medsger de 2001 (3), como en la presente cohorte. Otras características, como el sexo, edad media y tiempo de evolución de la CBP, también fueron similares a nuestra cohorte.

En el estudio inmunológico se constató una prevalencia de ANA y ACA similar a otras series (138,165,202). Todos los pacientes con ACA eran del grupo CBP-EAS y cumplían criterios de ES. A diferencia de Joyal y cols., se detectaron otros AA específicos de ES (anti-RNA-pol III, anti-U3RNP, anti-NOR90 o anti-Th/To) en un 9,6% de pacientes con CBP, aunque sin manifestaciones clínicas ni capilaroscópicas sugestivas de ES que permitieran establecer un diagnóstico definido. Un solo paciente con anticuerpos anti-U3RNP, no diagnosticado previamente de EAS, se clasificó de pre-ES al referir FR.

Aunque los pacientes con CBP tienen una elevada incidencia de alteraciones morfológicas capilares inespecíficas respecto de pacientes con otras hepatopatías, el hallazgo de un patrón capilar sugestivo de ES se asocia a la presencia de ACA y/o a manifestaciones sugestivas de ES en el 20-75% de las ocasiones (203). En el presente estudio, se visualizó un patrón de ES, mayoritariamente patrón "lento", en el 20,4% de pacientes con CBP y, en el 90% de los casos, correspondió a pacientes con CBP-EAS. Estos resultados apoyan la utilidad de la CUM como una herramienta diagnóstica útil para discriminar a pacientes con CBP, según su asociación o no a una EAS.

En este estudio, la incidencia de pacientes con CBP en tratamiento con AUDC era alta, similar a otras series. Es conocido que este fármaco ha conseguido enlentecer la progresión a IH y ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes, hasta acercarse a la de la población general (204). Este hecho puede explicar que la incidencia de IH, a los 9 años de mediana de seguimiento de esta cohorte de CBP, sea muy baja y similar para pacientes con y sin EAS. Rigamonti y cols. (34) y Joyal y cols. (205), han sugerido que la afección hepática es más leve y con una progresión más lenta a IH en pacientes con CBP asociada a ES y ACA. Sin embargo, aunque en la serie de Rigamonti y cols., la mortalidad de los pacientes con CBP aislada y asociada a ES era similar, en el segundo estudio la mortalidad se relacionaba con una disfunción orgánica asociada a la enfermedad sistémica.

Desde el punto de vista clínico, resulta interesante destacar que la disnea de esfuerzo afectaba a una cuarta parte de los pacientes con CBP, la mayoría del grupo CBP-EAS, y que se relacionaba con una EPI en el 80% de los pacientes. Los síntomas

respiratorios y la existencia de EPI son hallazgos frecuentes en los pacientes con CBP, hasta en un 50% y 15% respectivamente, sobre todo cuando asocian FR o una EAS, como la ES o el SSp (206,207).

El análisis de esta cohorte de CBP tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el pequeño tamaño muestral, que dificulta la obtención de diferencias significativas en algunos resultados con tendencia a ser más prevalentes en pacientes con CBP-EAS y, en segundo lugar, el diseño retrospectivo del estudio, que ha impedido disponer de todas las pruebas complementarias que permiten discriminar correctamente a los pacientes con preES y ESSn. En algunos casos, el periodo de seguimiento puede ser relativamente corto para identificar a todos los pacientes con evolución a ES. Sin embargo, este estudio protocolizado ha permitido identificar una incidencia de EAS asociada a CBP del 35,4% que, en la mayoría de los casos, es una ES. Este dato refuerza la importancia de realizar un estudio dirigido a identificar una EAS y no limitarse a una valoración de la función hepática en pacientes con CBP. Además, los pacientes con CBP-EAS tienen una mayor prevalencia de manifestaciones extrahepáticas como FR, síndrome seco, telangiectasias, artritis y disnea, así como una asociación significativa a ACA y a alteraciones en la CUM sugestivas de ES, que pueden ser factores predictores de la asociación de ambas enfermedades. Es destacable que un 8% de los pacientes fueron clasificados de preES no diagnosticada previamente y que algunos evolucionaron a ES durante el seguimiento.

6. CONCLUSIONES

Artículo 1. Marí-Alfonso B, Simeón-Aznar CP, Guillén-Del Castillo A, Rubio-Rivas M, Trapiella-Martínez L, Todolí-Parra JA, Rodríguez Carballeira M, Marín-Ballvé A, Iniesta-Arandia N, Colunga-Argüelles D, Castillo-Palma MJ, Sáez-Comet L, Egurbide-Arberas MV, Ortego-Centeno N, Freire M, Vargas Hitos JA, Chamorro AJ, Madroñero-Vuelta AB, Perales-Fraile I, Pla-Salas X, Fernández-De-La-Puebla RA, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C; RESCLE Investigators; Systemic Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Hepatobiliary involvement in systemic sclerosis and the cutaneous subsets: Characteristics and survival of patients from the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47: 849-857. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.004.

1. La prevalencia de DHB en pacientes con ES es del 7.5%. Las causas de DHB son predominantemente autoinmunes organoespecíficas, como la CBP en 4.3%, HAI en 1.2% y CBP sin AMA en 0.4%. Otras causas detectadas son: enfermedad hepática secundaria en 0.7%, relacionado con la ES en 0.4%, HNR y CH en 0.2% cada una de ellas y, por último, de origen desconocido en un 0.1%.

2. La presencia de DHB en pacientes con ES se asocia independientemente a un menor riesgo de padecer una EScd y una mayor prevalencia de calcinosis cutánea, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, síndrome seco y positividad de los ACA. La DHB fue la causa de muerte en el 2.3% de pacientes con ES. Sin embargo, la presencia de DHB no influyó significativamente en la supervivencia de los pacientes.

3. La presencia de DHB en pacientes con ES, valorados según los subtipos cutáneos, se asocia independientemente a:

- En pacientes con EScl, a un mayor tiempo desde el inicio de la ES hasta su diagnóstico y a una mayor prevalencia de síndrome seco y presencia de anticuerpos anti-centrómero.
- En pacientes con EScd, a una mayor prevalencia de síndrome seco, y
- En pacientes con EScd, no se identificó ningún rasgo diferencial respecto a los pacientes sin DHB.

Artículo 2. Marí-Alfonso B, Amengual-Guedan MJ, Vergara-Gómez M, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Jove-Buxeda E, Oliva-Morera J, Tolosa-Vilella C. Prognostic implications of extra-hepatic clinical manifestations, autoimmunity and microscopic nail capillaroscopy in patients with primary biliary cirrhosis. Med Clin (Barc) 2016; 146: 8-15.

1. La prevalencia de EAS en pacientes con CBP es del 35.4%. La ES es la entidad más frecuentemente diagnosticada (21%), en particular del subtipo cutáneo limitado (11%).
2. Los pacientes con CBP-EAS tienen más prevalencia de manifestaciones extrahepáticas como FR, síndrome seco, telangiectasias, artritis y disnea, así como una asociación significativa a anticuerpos ACA y alteraciones capilaroscópicas sugestivas de ES, que pueden ser factores predictores de la asociación de ambas enfermedades.
3. Se recomienda el empleo de un protocolo de valoración clínica, inmunológica y de una CUM, dado que permite identificar una EAS inicial en un 8% de pacientes con CBP, básicamente pre-esclerodermia. Los anticuerpos ACA son el único parámetro inmunológico identificado con mayor frecuencia en pacientes con EAS.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202–5.
2. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165–70.
3. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573–6.
4. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737–47.
5. 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 May;23(5):581–90.
6. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloo J a, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):272–80.
7. Airò P, Tabaglio E, Frassi M, Scarsi M, Danieli E, Rossi M. Prevalence of systemic sclerosis in Valtrompia in northern Italy. A collaborative study of rheumatologists and general practitioners. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(6):878–80.
8. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P V, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(5):714–20.
9. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol.* ;29(2 Suppl 65):S10-4.
10. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):857–69.
11. Steen VD, Oddis C V, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):441–5.

12. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):789–800.
13. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):734–42.
14. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (Scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1359–62.
15. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956–63.
16. Allanore Y, Saad M, Dieudé P, Avouac J, Distler JHW, Amouyel P, et al. Genome-Wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet.* 2011;7(7).
17. Welter D, MacArthur J, Morales J, Burdett T, Hall P, Junkins H, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(D1).
18. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, Martín J. Genetics of systemic sclerosis. *Seminars in Immunopathology.* 2015;37(5):443-51.
19. Mayes MD, Bossini-Castillo L, Gorlova O, Martin JE, Zhou X, Chen W V, et al. ImmunoChip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. *Am J Hum Genet.* 2014;94(1):47–61.
20. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015 Apr 23;1:15002. doi: 10.1038/nrdp.2015.2.
21. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):822–7.
22. Gilchrist FC, Bunn C, Foley PJ, Lympany P a, Black CM, Welsh KI, et al. Class II

- HLA associations with autoantibodies in scleroderma: a highly significant role for HLA-DP. *Genes Immun.* 2001;2(2):76–81.
23. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Martín J. Immunogenetics of systemic sclerosis: Defining heritability, functional variants and shared-autoimmunity pathways. *J Autoimmun.* 2015;64:53–65.
 24. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6:272.
 25. Elhai M, Avouac JÔ, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1052–7.
 26. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007;6(8):520–3.
 27. Fleming JN, Schwartz SM. The Pathology of Scleroderma Vascular Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):41–55.
 28. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6(1):509–37.
 29. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9434):603–10.
 30. Wu M, Varga J. In perspective: murine models of scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(3):173–82.
 31. Dragun D, Distler JHW, Riemekasten G, Distler O. Stimulatory autoantibodies to platelet-derived growth factor receptors in systemic sclerosis: what functional autoimmunity could learn from receptor biology. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):907-11
 32. Steen VD. The Many Faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):1–15.
 33. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(6):754-63.
 34. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut.* 2006;55(3):388–94.
 35. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger TA, Lucas M,

- Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2–10.
36. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):407–17.
37. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35–42.
38. Avouac J, Franssen J, Walker U a, Ricciardi V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476–81.
39. Ingegnoli F, Gualtierotti R. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(11):1091–7.
40. Fonollosa V, Simeon CP, Castells L, Garcia F, Castro A, Solans R, et al. Morphologic capillary changes and manifestations of connective tissue diseases in patients with primary biliary cirrhosis. 2001;10(9):628–31.
41. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moynadeh P, Griffiths B, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis.
42. Maricq H. Widefield capillary microscopy: technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1159–65.
43. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, Medsger TA, Rodnan GP, Sharp GC, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):183–9.
44. Cutolo M, Ferrone C, Pizzorni C, Soldano S, Serio B, Sulli A. Peripheral blood perfusion correlates with microvascular abnormalities in systemic sclerosis: A laser-Doppler and nailfold videocapillaroscopy study. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1174–80.
45. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early

- systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902–12.
46. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):688–94.
 47. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (Prognostic Index for Nailfold Capillaroscopic Examination). *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2174–82.
 48. Walker JG, Pope J, Baron M, LeClercq S, Hudson M, Taillefer S, et al. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clinical Rheumatology.* 2007; 26(9):1401-9
 49. Johnson SR, Goek O-N, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: A review of methodologic properties. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1119–33.
 50. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology.* 2011;50(2):317–23.
 51. Czirják L, Matucci-Cerinic M. Beyond Raynaud's phenomenon hides very early systemic sclerosis: the assessment of organ involvement is always mandatory. *Rheumatology.* 2011;50(2):250–1.
 52. Sáez-Comet L, Simeón-Aznar CP, Pérez-Conesa M, Vallejo-Rodríguez C, Tolosa-Vilella C, Iniesta-Arandia N, et al. Applying the ACR/EULAR systemic sclerosis classification criteria to the Spanish scleroderma registry cohort. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2327–31.
 53. Hadi Poormoghim, Mary Lucas, Noreen Fertig, and Thomas A. Medsger JO. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(2):444–51.
 54. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: A multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2179–85.
 55. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Vilardell M, Candell J, Tolosa C, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(12):723–8.

56. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2828–35.
57. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud’s phenomenon. *Rheumatology.* 2005;44:587–96.
58. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter H-P, Kundi M. Transition from primary Raynaud’s phenomenon to secondary Raynaud’s phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: Results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1974–81.
59. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud’s phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):293–313.
60. Tolosa Vilella C, Simeón Aznar CP, Gabarró Julià L. El fenómeno de Raynaud. *Med Clin (Barc).* 2009 May 16;132(18):712–8.
61. Wigley FM. Raynaud’s Phenomenon. *N Engl J Med.* 2002;347(13):1001–8.
62. Pope JE. The diagnosis and treatment of Raynaud’s phenomenon: a practical approach. *Drugs.* 2007;67(4):517–25.
63. Tolosa-Vilella C, Morera-Morales ML, Simeón-Aznar CP, Mari-Alfonso B, Colunga-Arguelles D, Callejas-Rubio JL, et al. Digital ulcers and cutaneous subsets of systemic sclerosis: Clinical, immunological, nailfold capillaroscopy, and survival differences in the Spanish RESCLE Registry. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):200–8.
64. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(19–24).
65. Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, Rosenberg D, Cornelisse P, et al. Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1770–6.
66. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D’amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: A new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):688–94.
67. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2290–8.
68. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schiopu E, McLaughlin V V.

- Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013;144(4):1282–90.
69. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412–23.
70. Rubio-Rivas M, Simeón-Aznar CP, Velasco C, Mari-Alfonso B, Espinosa G, Corbella X, et al. Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35.
71. Guillén A, Castillo -Del, Callejas-Moraga EL, García G, Rodríguez-Palomares JF, Román A, et al. High sensitivity and negative predictive value of the DETECT algorithm for an early diagnosis of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: application in a single center. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):135.
72. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340–9.
73. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: The High-Dose Versus Low-Dose D-Penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2983–9.
74. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):75–84.
75. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Lefevre G, Kahan A, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: Contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res*. 2015;67(7):1022–30.
76. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:545–54.
77. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials

- and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*; 2010;69(10):1809–15.
78. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*; 1995;22(7):1281–5.
79. Baron M, Pope J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis—a longitudinal study. *Rheumatol (United Kingdom)*.2016;55(12):2148–55.
80. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437–44.
81. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Haslam PL, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med*.1994;150(2):462–8.
82. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology*.2008;47:v59–61.
83. Martinez FJ, McCune WJ. Cyclophosphamide for Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med*.2006;354(25):2707–9.
84. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *The Journal of Rheumatology*; 2010;37(7):1488–501.
85. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S, Czirják L, Varjú C, Distler O, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1282–6.
86. Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Maranian P, Indulkar L, Khanna D. Tendon friction rubs in early diffuse systemic sclerosis: prevalence, characteristics and longitudinal changes in a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2010;49(5):955–9.
87. Edoardo Savarino, Manuele Furnari, Nicola de Bortoli, Irene Martinucci, Giorgia Bodini, Massimo Ghio VS. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press med*. 2014;43:e279–91.
88. Szamosi S, Szekanecz Z, Szűcs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian

- scleroderma patients. *Rheumatol Int.* 2006;26(12):1120–4.
89. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):208–19.
90. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1067–77.
91. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620–8.
92. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327–39.
93. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis -full guideline for on-line publication as supplement to executive summary. *Rheumatology.* 2016;55(10):1906-10.
94. Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of Systemic Sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(6):767–74.
95. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. 1896. *Clin Orthop Relat Res.* 1990;(259):4–10.
96. Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwadate H, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res.* 2010;40(11):1092–7.
97. Kojima H, Uemura M, Sakurai S, Ann T, Ishii Y, Imazu H, et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: Clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. *J Gastroenterol.* 2002;37(8):617–25.
98. Zhou P, Wirthlin L, McGee J, Annett G, Nolte J. Contribution of human hematopoietic stem cells to liver repair. *Semin Immunopathol.* 2009;31(3):411–9.
99. Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: What is unique about the liver. *J Autoimmun.* 2010;34(1):1–6.

100. Invernizzi P. Liver auto-immunology: The paradox of autoimmunity in a tolerogenic organ. *J Autoimmun.* 2013;46:1–6.
101. Selmi C, Mackay I, Gershwin M. The Immunological Milieu of the Liver. *Semin Liver Dis.* 2007 May;27(2):129–39.
102. Doherty DG. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:60–75.
103. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular reference to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver.* 2000;20(5):366–73.
104. Carlo Selmi, Maria De Santis, and M Eric Gershwin. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:226.
105. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol.* Nature Publishing Group; 2011;7(3):139–50.
106. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(5):489–98.
107. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1–26.
108. Wood PR, Caplan L. Drug-Induced Gastrointestinal and Hepatic Disease Associated with Biologics and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):29–43.
109. Walker AM, Funch D, Dreyer NA, Tolman KG, Kremer JM, Alarcón GS, et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36(3):329–35.
110. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(7):1322–8.
111. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol Br J Clin Pharmacol Blackwell Sci Br J Clin Pharmacol Publ Br J Clin*

- Pharmacol. 2004;581:71–80.
112. Montgomery M, Van Santen MM, Biemond BJ, Diamond RH, Pals ST. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Population-Based Study Assessing Incidence and Association With Immune-Mediated Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(3).
 113. Zenouzi R, Weismüller TJ, Jørgensen KK, Bubenheim M, Lenzen H, Hübener P, et al. No Evidence That Azathioprine Increases Risk of Cholangiocarcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(12):1806–12.
 114. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit*. 2012;34(6):622–8.
 115. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? *Hepatology*. 2015;61(2):703–11.
 116. Clozel M. Endothelin research and the discovery of macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311:R721–6.
 117. Treiber A, Äänismaa P, De Kanter R, Delahaye S, Treher M, Hess P, et al. Macitentan Does Not Interfere with Hepatic Bile Salt Transport. *J Pharmacol Exp Ther J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350:130–43.
 118. Risbano BNR-L and MG. Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(6):233–44.
 119. Saleh S, Becker C, Frey R, Mück W. Population pharmacokinetics of single-dose riociguat in patients with renal or hepatic impairment. *Pulm Circ*. 2016;6(S1):75–85.
 120. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J. European Respiratory Society*; 2017;50(2):1602493.
 121. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic Manifestations in Autoimmune Liver Disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2018;44:65–87.
 122. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929–38.

123. Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2013;46(2013):17–24.
124. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cançado ELR, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2004 Oct;41(4):677–83.
125. Selmi C, Meroni PL, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *J Autoimmun. Academic Press;* 2012;39(1–2):34–42.
126. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet (London, England).* 2011;377(9777):1600–9.
127. Sirotti S, Elena Generali B, Angela Ceribelli B, Natasa Isailovic B, De Santis M, Carlo Selmi B. Personalized medicine in rheumatology: the paradigm of serum autoantibodies. *Auto Immun Highlights.* 2017;8(1):10.
128. Angela Cropley and MWD. The use of immunosuppression in autoimmune hepatitis: A current literature review. *Clin an Mol Hepatol.* 2017;23:22–6.
129. Clarke AK, Galbraith RM, D Hamilton EB, Williams R. Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. *Ann Rheum Dis.* 1978;37:42–7.
130. Marsha Y Morgan MB MRCP. Primary Biliary Cirrhosis, Scleroderma and Keratoconjunctivitis Sicca. *Proc roy Soc Med.* 1973;66:52.
131. West M, Jasin HE, Medhekar S. The Development of Connective Tissue Diseases in Patients with Autoimmune Hepatitis: A Case Series. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(6):344–8.
132. Wong GW ee, Heneghan MA. Association of Extrahepatic Manifestations with Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis.* 2015;33(suppl 2):25–35.
133. Jun Tojo, Hiromasa Ohira, Kazumichi Abe, Junko Yokokawa, Junko Takiguchi, Tsuyoshi Rai, Shoichiro Shishido YS and RK. Autoimmune Hepatitis Accompanied by Systemic Lupus Erythematosus. *Intern Med.* 2004;43(3):258–62.
134. Pamfil C, Zdrengea MT, Mircea PA, Saplacan RMM, Rednic N, Rednic S. Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome associated with autoimmune hepatitis and cerebral vasculitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(3):317–20.
135. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk Factors and Comorbidities in Primary Biliary Cirrhosis: A Controlled Interview-Based

- Study of 1032 Patients. *Hepatology*. 2005;42(5):1194–202.
136. Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet*. 2010 18;42(8):658–60.
137. Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: A population-based cohort study. *QJM*.2004;97(7):397–406.
138. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis*.2001;60(11):1046–9.
139. Agmon-Levin N, Shapira Y, Selmi C, Barzilai O, Ram M, Szyper-Kravitz M, et al. A comprehensive evaluation of serum autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2010;34(1):55–8.
140. Parikh-Patel A, Gold E, Mackay IR, Gershwin ME. The Geoepidemiology of Primary Biliary Cirrhosis: Contrasts and Comparisons with the Spectrum of Autoimmune Diseases. *Clin Immunol*. 1999;91(2):206–18.
141. Efe C, Wahlin S, Ozaslan E, Berlot AH, Purnak T, Muratori L, et al. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(5):531–4.
142. Floreani A, Atsushi Tanaka B, Christopher Bowlus B, Merrill Eric Gershwin B. Geoepidemiology and changing mortality in primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol*. 2017;52(6):655-66
143. Yang W-H, Yu JH, Nakajima A, Neuberg D, Lindor K, Bloch DB. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(12):1116–22.
144. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(1):118–27.
145. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013;144(3):560-569.e7

146. Lleo A, Marzorati S, Eric JAM. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepatology*. 2017;11(6):485–99.
147. Beuers U, Eric Gershwin M, Gish RG, Invernizzi P, J Jones DE, Lindor K, et al. Changing Nomenclature for PBC: From ‘Cirrhosis’ to ‘Cholangitis.’ *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(11): 1536–8.
148. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1338–49.e5; quiz e15.
149. Bowlus CL, Gershwin ME. The Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(0): 441–4.
150. Floreani A, Caroli D, Variola A, Rizzotto ER, Antoniazzi S, Chiaramonte M, et al. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre. *Liver Int*. 2011;31(3):361–8.
151. Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, Coppel RL. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70 kd mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol*. 1987;138(10):3525–31.
152. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf J V, James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut*. 2004;53(6):865–70.
153. Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, Bennett MK, Bird G, Watson AJ, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this Primary Biliary Cirrhosis? *Hepatology*. 1986;6(6):1279–84.
154. Powell FC, Schroeter AL, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. *Q J Med*. 1987;62:75–82.
155. Sultati A, Dourakis SP. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Gastroenterol*. 2005;18(3):309–24.
156. Trivedi PJ, Hirschfield GM, Gershwin ME. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):13–26.
157. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa N V., Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(1):291–308.
158. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the

- liver: A report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*. 1990;11(5):787–97.
159. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: Evolving concepts on under diagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1400–9.
160. Perez Ruiz F, Orte Martinez FJ, Zea Mendoza AC, Ruiz del Arbol L, Moreno Caparros A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21(1):47–54.
161. Robinson D, Eisenberg D, Nietert PJ, Doyle M, Bala M, Paramore C, et al. Systemic sclerosis prevalence and comorbidities in the US, 2001–2002. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(4):1157–66.
162. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med*. 1971;50(3):302–12.
163. Hervin Assassi, Marvvin J. Fritzler, Frank C. Arnett, Gary L. Norman, Kairav R. Shah, Pravitt Gourh, Neil Manek, Marilyn Perry, Devi Ganesh, Mohammad H. Rahbar and MDM. Primary Biliary Cirrhosis (PBC), PBC Autoantibodies, and Hepatic Parameter Abnormalities in a Large Population of Systemic Sclerosis Patients. *J Rheumatol*. 2009;36:2250–6.
164. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij WJ, Høier-Madsen M, Wiik A, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(1):39–45.
165. Akimoto S, Ishikawa O, Muro Y, Takagi H, Tamura T, Miyachi Y. Clinical and immunological characterization of patients with systemic sclerosis overlapping primary biliary cirrhosis: a comparison with patients with systemic sclerosis alone. *J Dermatol*. 1999 Jan;26(1):18–22.
166. Assassi S, del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1403–11.
167. Norman GL, Bialek A, Encabo S, Butkiewicz B, Wiechowska-Kozłowska A, Brzosko M, et al. Is prevalence of PBC underestimated in patients with systemic

- sclerosis? *Dig Liver Dis.* 2009;41(10):762–4.
168. Sakauchi F, Mori M, Zeniya M, Toda G. A cross-sectional study of primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol.* 2005;15(1):24–8.
169. Ishikawa M. CRSTSyndrome Associated with AutoimmuneHepatitis. *Intern Med.* 1995;34(1).
170. Efe C, Ozaslan E, Nasiroglu N, Tunca H, Purnak T, Altiparmak E. The development of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis overlap syndrome during the course of connective tissue diseases: Report of three cases and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2010;55(8):2417–21.
171. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Ozbalkan Z. Systemic sclerosis and autoimmune hepatitis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(6):695.
172. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, François a, Riachi G, Cailleux N, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(1):102–6.
173. Yabe H, Noma K, Tada N, Mochizuki S, Nagano M. A case of CREST syndrome with rapidly progressive liver damage. *Intern Med.* 1992;31(1):69–73.
174. Shah AA, Wigley FM. Often Forgotten Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):221-3.
175. Graf L, Dobrota R, Jordan S, Wildi LM, Distler O, Maurer B. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: A rare vascular complication in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2018;45(1):103–6.
176. Poormoghim H, Moghadam AS, Moradi-Lakeh M, Jafarzadeh M, Asadifar B, Ghelman M, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serological features in 100 Iranian patients. *Rheumatol Int.*2013;33(8):1943–50.
177. Valenzuela A, Chung L. Calcinosis: Pathophysiology and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(6):542-8
178. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, Shah SJ. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(Suppl.71):S30-7.
179. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol.*2017;46(4):281–7.

180. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis: Diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol*. 2011;2011.
181. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2243–9.
182. Kobak S, Oksel F, Aksu K, Kabasakal Y. The frequency of sicca symptoms and Sjögren's syndrome in patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(1):88–92.
183. Sun Y, Zhang W, Li B, Zou Z, Selmi C, Gershwin ME. The Coexistence of Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cirrhosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48(2–3):301–15.
184. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):423-6.
185. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoimmunity Reviews Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(3):340–54.
186. Imura-Kumada S, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Encabo S, Shums Z, et al. High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2012;22(6):892–8.
187. Cavazzana I, Ceribelli A, Taraborelli M, Fredi M, Norman G, Tincani A, et al. Primary Biliary Cirrhosis-related Autoantibodies in a Large Cohort of Italian Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol. The Journal of Rheumatology*; 2011;38(10):2180–5.
188. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290–8.
189. Fraile G, Rodríguez-García JL, Moreno A. Primary sclerosing cholangitis associated with systemic sclerosis. *Postgrad Med J*. 1991;67(784):189–92.
190. Metcalf J V, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996;348(9039):1399–402.

191. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386(10003):1565–75.
192. Boonstra K, de Vries EMG, van Geloven N, van Erpecum KJ, Spanier M, Poen AC, et al. Risk factors for primary sclerosing cholangitis. *Liver International*. 2015;84–91
193. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouillères O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2017;65(1):152–63.
194. Simeón CPC, Fonollosa V, Tolosa C, Palou E, Selva A, Solans R, et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in Spanish patients. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2733-6
195. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(3):208–13.
196. Assandri R, Monari M, Montanelli A. Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: An emerging overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol from Bed Bench*. 2016;9(3):211–9.
197. Toyoda M, Yokomori H, Kaneko F, Yoshida H, Hoshi K, Takeuchi H, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome concomitant with systemic sclerosis, immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med*. 2009;48(23):2019–23.
198. Modena V, Marengo C, Amoroso A, Rosina F, Costantini P, Bellando P, et al. Primary biliary cirrhosis and rheumatic diseases: a clinical, immunological and immunogenetical study. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(2):129–34.
199. Wang L, Zhang F-C, Chen H, Zhang X, Xu D, Li Y-Z, et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *World J Gastroenterol*. 2013;19(31):5131–7.
200. Kaplan MJ, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjögren’s syndrome: A retrospective review. *BMC Gastroenterol*. 2002;2:21.
201. Tovoli F, Granito A, Giampaolo L, Frisoni M, Volta U, Fusconi M, et al. Nailfold capillaroscopy in primary biliary cirrhosis: a useful tool for the early diagnosis of scleroderma. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(1):39–43.

202. Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum.* 1983;26(7):914–7.
203. Monoe K, Takahashi A, Abe K, Kanno Y, Watanabe H, Ohira H. Evaluation of nail fold capillaroscopy findings in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.* 2014;44(10):E129–36.
204. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. In: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD000551.
205. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Sénécal JL, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the New ACR/EULAR classification criteria. *J Rheumatol.* 2017;44(1):33–9.
206. Shen M, Zhang F, Zhang X. Interstitial Lung Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(7):676–9.
207. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, Ninomiya T, Masumoto T, Michitaka K, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2001;40(11):1104–8.
208. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971;74(5):714–21.
209. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):998–1006.
210. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246–55.
211. Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. Systemic sclerosis prevalence and mortality in Sydney 1974-88. *Aust N Z J Med.* 1999;29(1):42–50
212. Englert H, Joyner E, Bade R, Thompson M, Morris D, Chambers P, et al. Systemic scleroderma: A spatiotemporal clustering. *Intern Med J.* 2005;35(4):228–33.
213. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res.* 1991;283(6):366–71.
214. Geirsson AJ, Steinsson K, Gudmundsson S, Sigurdsson V. Systemic sclerosis in Iceland. A nationwide epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(8):502–5.
215. Silman A, Symmons D. Population-based prevalence survey of scleroderma

- (systemic sclerosis) in South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1990;33(7):1062–3.
216. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology.* 2004;43(9):1129–37.
217. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M, Andréasson K. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1788–92.

ANEXO 1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA ES

| Autor | Área geográfica | Periodo | Población | Incidencia ^d | Prevalencia ^e |
|-------------------------------|---|-----------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Medsgger, 1971 (208) | EEUU (Tennessee) | 1947-1968 | 600.000 | 2,7 | |
| | | 1947-1952 | (1960) | 0,6 | |
| | | 1963-1968 | | 4,5 | |
| Steen, 1997 (11) | EEUU ^a (Pensylvania) | 1963-1982 | 1,6 millones (1960) | 13,9 | |
| | | 1963-1972 | 1,3 millones | 9,6 | |
| | | 1973-1982 | (1980) | 18,7 | |
| Maricq, 1989 (209) | EEUU ^a (Carolina del Sur) | 1989 | 6.998 | | 290 a 1.130 1000 a 3.790 |
| Mayes, 2003 (210) | EEUU ^b (Detroit) | 1989-1991 | 2,917 millones (1990) | 19,3 | 242 |
| | | | | 21 | 276 |
| Englert, 1999 (211) | Australia (Sidney) | 1974-1988 | 3.112,750 (1981) | 12 | 45,2 (1975) 86,2(1988) |
| Englert, 2005 (212) | Australia ^a (Sur) | 1986-1991 | 9.830 (1991) | 122 | 610 |
| Tamaki, 1991 (213) | Japón ^a (Tokio) | 1987 | 11.898.000 | 7,2 | 38 a 53 |
| Geirsson, 1994 (214) | Islandia ^b | 1975-1990 | 255.708 | 3,8 | 71 |
| Silman, 1990 (215) | Inglaterra ^b (Londres) (Sur-Oeste) | 1987 | | | 150 |
| Le Guern, 2004 (216) | Francia ^b | 2001 | 1.094.412 | 115 ± 54 | 158 |
| Alamanos, 2005 (8) | Grecia ^b (Norte-Oeste) | 1981-2001 | 488.435 | 11 | 154 |
| Arias-Núñez, 2008 (6) | España | 1988-2006 | | 23 ^b | 277 ^b |
| | | | | 12 ^a | 149 ^a |
| Andréasson, 2014 (217) | Suecia | 2014 | | | 305 ^e |

a: Criterios del ACR; b. Criterios de LeRoy y Medsgger y ACR; c: Criterios de ACR/EULAR de 2013; d: Por millón de habitantes por año; e: Por millón de habitantes

ANEXO 2. GENES HLA ASOCIADOS CON LA ES (24)

| Genes HLA | Población de ES | Fenotipo clínico | Anticuerpos asociados |
|---|---|--|-------------------------|
| HLA CLASE I | | | |
| A*30 | Brasil | Fibrosis pulmonar | Anti-Topoisomerasa I |
| B*13 | Antecedente europeo | Hipertensión arterial pulmonar | |
| B*35 | Brasil Indio nativo Hispano | Hipertensión arterial pulmonar Esclerosis sistémica cutánea difusa | |
| B*62 | Antecedente europeo | ES cutánea difusa Fibrosis pulmonar | |
| B*65 | | Hipertensión arterial pulmonar | |
| C*04 | Brasil | Hipertensión arterial pulmonar | |
| Cw4 | Indio nativo | Fibrosis pulmonar | Anti-Topoisomerasa I |
| Cw*0602 | Antecedente europeo | Fibrosis pulmonar | Anti RNA polimerasa III |
| G | Antecedente europeo África Brasil | Baja afección vascular cutánea Telangiectasias Úlceras digitales Artropatía | ES cutánea difusa |
| HLA CLASE II | | | |
| DRB1 * 0701*1501 *1301 DQA1 * 0201 DQB1 * 0202 | Antecedente europeo | Protector de ES | |
| DRB1 * 1104 DQA1 * 0501, DQB1 * 0301 DQB1 26epi. | | Riesgo de ES | |
| DQ5-DR1 DRB1 * 0101 DQA1 * 0101 DQB1 * 0501 | | Menor progresión | |
| DQB1 * 0501 DQB1 * 26 epi DRB1 * 01* 04 * 08. | Raza blanca | | Anti-centrómero |
| DRB1 * 11 | Raza blanca | | Anti-Topoisomerasa I |
| DRB1 * 0404 * 11 DQB1 * 03 | Raza blanca Hispanos | | anti-ARN polimerasa III |

ES: Esclerosis sistémica; HLA: Antígeno leucocitario humano/complejo mayor de histocompatibilidad

ANEXO 3. GENES NO HLA ASOCIADOS CON LA ES (18)

| <i>Locus</i> | Función | Polimorfismo genético | Riesgo/Protección |
|---|--|--|--------------------------|
| Vía IFN tipo I | | | |
| IRF5 | Activación del IFN mediada por virus | rs2004640 rs10954213 rs2280714 rs10488631 rs12537284 rs4728142 rs3757385 | Riesgo |
| IRF8 | Diferenciación en células precursoras de monocitos | rs11642873 | Protección |
| IRF7 | Regula los genes del IFN α | rs4963128 | Protección |
| Vía IL-12 | | | |
| IL12A | Diferenciación de Ths | rs77583790 | Riesgo |
| IL12RB2 | Cadena β del receptor de IL 12 | rs3790567 | Riesgo |
| IL12RB1 | Cadena β del receptor de IL 12 | rs2305743 | Protección |
| STAT4 | Maduración y señalización de células T | rs7574865 rs11889341 rs8179673 rs10181656 rs6752770 rs3821236 | Riesgo |
| Funciones de autofagia y desintoxicación | | | |
| DNASE1L3 | ADN de descomposición durante la apoptosis | rs35677470 | Riesgo |
| ATG5 | Elongación del autofagosoma | rs9373839 | Riesgo |
| PPARG | Regulador de la diferenciación de los adipocitos | rs310746 | Riesgo |
| Asociado a células T | | | |
| CD247 | Forma el complejo TCR-CD3 | rs2056626 | Protección |
| CSK | Tirosina quinasa de la familia Src | rs1378942 | Riesgo |

| | | | |
|-------------------------------|--|--|--------|
| PTPN22 | TCR vía de señalización fosfatasa | rs2476601 | Riesgo |
| Asociado a células B | | | |
| BANK1 | Movilización de calcio inducida por el receptor de las células B | rs10516487 rs3733197 rs17266594 | Riesgo |
| BLK | Señalización del receptor de células B y desarrollo de las células B | rs13277113 | Riesgo |
| Ruta del TNF y familia | | | |
| TNFAIP3 | Inhibe la activación de NF-kappa B y la apoptosis mediada por TNF | rs5029939 | Riesgo |
| TNIP1 | Regulación de la activación del factor nuclear kappa B | rs2233287 rs4958881 rs3792783 | Riesgo |
| TNFSF4 | Interacciones de la célula T | rs1234314 rs2205960 rs844644 rs12039904 rs844665 rs844648 | Riesgo |

HLA: Antígeno leucocitario humano/complejo mayor de histocompatibilidad; IFN: Interferón.

ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ES Y LOS SUBTIPOS CUTÁNEOS (12)

| | EScl (%) | EScd(%) | ESsn (%) | P a vs b | P a vs c | P b vs c |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Osteomuscular | 318 (56.6) | 154 (63.4) | 36 (52.2) | ns | ns | ns |
| Artritis | 81 (14.4) | 66 (27.2) | 9 (13) | <0.0001 | ns | 0.016 |
| Miositis | 25 (4.4) | 34 (14) | 2 (2.9) | <0.0001 | ns | ns |
| Roces tendinosos | 14 (2.5) | 28 (11.5) | 1 (1.4) | <0.0001 | ns | 0.008 |
| Acrosteolisis | 46 (8.2) | 37 (15.2) | 1 (1.4) | 0.0004 | 0.049 | 0.001 |
| Afección digestiva | 392 (69.8) | 195 (80.2) | 49 (71) | 0.002 | ns | ns |
| Esófago | 322 (57.3) | 173 (71.2) | 31 (44.9) | <0.0001 | ns | <0.0001 |
| Gástrica | 60 (10.7) | 41 (16.9) | 7 (10.1) | 0.02 | ns | ns |
| Malabsorción | 9 (1.6) | 13 (5.3) | 1 (1.4) | 0.004 | ns | ns |
| CBP | 24 (4.2) | 0 (0) | 7 (10) | <0.0001 | ns | <0.0001 |
| Afección pulmonar | 315 (56) | 197 (81.1) | 49 (71) | <0.0001 | 0.02 | ns |
| Disnea | 169 (30.1) | 136 (56) | 28 (40.6) | <0.0001 | ns | ns |
| EPI | 221 (39.3) | 170 (70) | 27 (39.1) | <0.0001 | ns | <0.0001 |
| CVF<70% | 70 (12.5) | 87 (35.8) | 15 (21.7) | <0.0001 | ns | 0.042 |
| CVF (%) (media±DE) | 90.7 ± 22.7 | 74.9 ± 22 | 83.1 ± 21.7 | <0.0001 | 0.021 | 0.016 |
| DLCO/VA (%) (media±DE) | 76.5 ± 23.2 | 74.8 ± 22.5 | 70.1 ± 18.3 | ns | ns | ns |
| Patrón en vidrio esmerilado | 62 (11) | 77 (31.7) | 9 (13) | <0.0001 | ns | 0.008 |
| Patrón reticulado | 84 (14.9) | 92 (37.9) | 10 (14.5) | <0.0001 | ns | <0.0001 |
| HAP | 91 (16.2) | 53 (21.8) | 17 (24.6) | ns | ns | ns |
| HAP aislada# | 30 (8.8) | 10 (13.7) | 3 (7.1) | ns | ns | ns |
| PAPs (mm Hg) (media±DE) | 39.6 ± 19.2 | 40.7 ± 20.8 | 47.3 ± 23.9 | ns | 0.03 | ns |
| PAPm (mm Hg) (media±DE) | 40.9 ± 14.9 | 34.5 ± 10.9 | 32.5 ± 13.8 | ns | ns | ns |
| VTR (media±DE) | 2.7 ± 0.6 | 2.7 ± 0.8 | 2.7 ± 0.9 | ns | ns | ns |
| Afección cardiaca | 175(31.1) | 79 (32.5) | 34 (49.3) | ns | 0.004 | 0.015 |
| Pericarditis | 19 (3.4) | 19 (7.8) | 2 (2.9) | 0.010 | ns | ns |
| Isquemia | 56 (10) | 20 (8.2) | 15 (21.7) | ns | 0.007 | 0.004 |
| Alteración de la conducción | 67 (11.9) | 25 (10.3) | 10 (14.5) | ns | ns | ns |
| Crisis renal | 4 (0.7) | 19 (7.8) | 1 (1.4) | <0.0001 | ns | ns |
| Síndrome seco | 211 (37.5) | 80 (32.9) | 10 (14.5) | ns | <0.0001 | 0.003 |
| Capilaroscopia (n = 600) | 383 (68.1) | 131 (53.9) | 54 (78.3) | | | |
| Patrón lento | 231 (61.6) | 50 (38.2) | 37 (68.5) | <0.0001 | <0.002 | <0.0001 |
| Patrón activo | 114 (30.4) | 78 (59.5) | 4 (7.4) | <0.0001 | ?0.002 | <0.0001 |

CBP: Colangitis biliar primaria; CVF: Capacidad vital forzada; DE: Desviación estándar; DLCO: Capacidad de difusión pulmonar; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; PAPs: Presión arterial pulmonar sistólica; PAPm: Presión arterial pulmonar media; VTR: Volumen corriente; VA: Volumen alveolar

ANEXO 5. AFECCIÓN GASTROINTESTINAL EN LA ES (87)

| Órgano | Alteraciones | Clínica |
|--------------------------|---|--|
| Cavidad oral | Microstomía | Alteración de la apertura de la boca, |
| | Xerostomía | Alteración de la masticación y deglución |
| | Enfermedad periodontal | Atrofia de la mucosa |
| | Muco-gingivitis | Alteración del gusto |
| | | Síndrome de Sjögren |
| Esófago | Hipomotilidad | Disfagia |
| | Hipotonía del esfínter esofágico inferior | ERGE |
| | | Esofagitis |
| | | Esófago de Barrett |
| | | EPI |
| Estómago | Retardo del vaciamiento | Dispepsia |
| | Ectasia vascular antral | Gastritis |
| | | Desnutrición |
| | | Anemia |
| Hígado | Elevación de enzimas hepáticas | Colangitis biliar primaria |
| | Hepatomegalia | Cirrosis |
| Tracto intestinal | Tránsito intestinal debilitado | Estreñimiento |
| | Sobrecrecimiento bacteriano | Diarrea |
| | Disfunción anorrectal | Incontinencia |
| | Malabsorción | Pseudoobstrucción |
| | | Síndrome de mala absorción |
| | | EII |

ERG: Enfermedad por reflujo gastroesofágico; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ANEXO 6. HISTOPATOLOGÍA DE LA DHB EN PACIENTES CON EAS (104)

| Definición histológica | Hallazgos histológicos |
|----------------------------------|---|
| Hepatitis crónica activa | Necrosis fragmentada con infiltrado de células mononucleadas |
| Hepatitis crónica persistente | Infiltrado inflamatorio crónico en espacio portal con arquitectura lobular preservada sin fibrosis portal |
| Cirrosis | Degeneración hepática difusa caracterizada por fibrosis del tejido y nódulos regenerativos |
| Fibrosis | Producción anormal de tejido fibroso en respuesta a la lesión hepática |
| Esteatosis | Retención anómala de lípidos en el interior de los hepatocitos |
| Colangitis | Infiltrado celular inflamatorio que afecta los conductos biliares |
| Reactivación de hepatitis | Infiltrado celular inflamatorio leve e inespecífico en los espacios portales |
| Hiperplasia nodular regenerativa | Nódulos difusos hepáticos sin fibrosis |
| Granulomas | Agregados de células epitelioides rodeados de linfocitos |
| Hipertensión portal hepática | Aumento de la presión venosa en el sistema portal no relacionado con presencia de enfermedad hepática |
| Arteritis | Infiltrado celular inflamatorio que afecta la pared vascular arterial |
| Hepatitis de célula gigantes | Presencia de hepatocitos gigantes multinucleados con abundante citoplasma |
| Necrosis hepática masiva | Necrosis difusa hepática |

EAS: Enfermedades autoinmunes sistémicas; DHB: Disfunción hepato-biliar

ANEXO 7. TIPOS DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADOS CON FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES (105)

| Efecto tóxico | Fármacos |
|--|--|
| Lesión hepática aguda inducida por fármacos | |
| Patrón hepatocelular | AINE: diclofenaco, sulindaco, nimesulida, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam, droxicam, meloxicam, indometacina, etodolac, ketorolaco, aceclofenaco, rofecoxib FAME: sulfasalazina, leflunomida |
| Patrón colestásico | AINE: sulindac, ibuprofeno, piroxicam, droxicam, naproxeno, rofecoxib, celecoxib FAME: sulfasalazina, sales de oro, azatioprina |
| Enfermedad hepática crónica asociada a fármacos | |
| Hígado graso no alcohólico | Metotrexate |
| Síndrome ductopénico | Azatioprina, sales de oro |
| Hiperplasia regenerativa nodular | Azatioprina |
| Hepatitis autoinmune inducida por fármacos | |
| Hepatitis autoinmune | Infliximab, diclofenaco, indometacina |

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos; FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad

ANEXO 8. EFECTOS SECUNDARIOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

| Fármacos | Vía patogénica | Efectos adversos | |
|--------------------------------|--|--|--|
| Prostanoides | Son derivados del ácido araquidónico, de síntesis endotelial, con propiedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetarias y antiproliferativas, que actúan en la vía de las prostaciclina, a través del AMPc. | Epoprostenol, intravenoso | Derivados de la vía de administración |
| | | Iloprost, inhalado | Enrojecimiento facial Artralgias Cefalea |
| ARE (116) | Bloquean uno o ambos receptores de la endotelina I (A, B), que es un potente vasoconstrictor y mitógeno de las células musculares lisas, elevado en plasma y tejido de pacientes con hipertensión arterial pulmonar. | Bosentan, oral | Alteración de PFH |
| | | Ambrisentan, oral (118) | Edema periférico |
| | | Macitentan, oral (117) | Palpitaciones Dolor torácico Cefalea Congestión nasal Anemia |
| Inhibidores de la PDE-5 | Aumentan el efecto del óxido nítrico, potente vasodilatador y antiagregante, mediante la inhibición del catabolismo de la guanilato monofosfato cíclico por la PDE-5. | Sildenafil, oral | Mialgias Reacción alérgica |
| | | Tadalafil, oral | Dispepsia Rubor Diarrea Cefalea Congestión nasal |
| Riociguat (119) | Es un estimulador soluble de la guanilato ciclasa que actúa de forma sinérgica con el óxido nítrico endógeno y también estimula directamente la GCS, independientemente de la disponibilidad del óxido nítrico | Síncope Insuficiencia cardíaca derecha Hemorragias | |
| Selexipag (120) | Es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina, de larga duración, rápidamente metabolizado en su principal metabolito, mucho más potente que el propio selexipag, con potente efecto vasodilatador, especialmente marcado en las arterias pulmonares, acompañado de efectos antiproliferativos y antifibróticos | Dolor neuropático Cefalea Diarrea Náuseas Vómitos Dolor mandibular Rubefacción Mialgias, artralgias | |

AMPc: Adenosinmonofosfato cíclico; ARE: Antagonistas de los receptores de la endotelina I; GCS: Guanilato ciclasa soluble; TFH: Test de la función hepática; PDE-5: Enzima fosfodiesterasa 5.

ANEXO 9. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA HAI SEGÚN EL GRUPO INTERNACIONAL DE HEPATITIS (IAIH) (122)

| Hallazgos | Diagnóstico Definitivo | Diagnóstico Probable |
|--------------------------------|---|--|
| Biopsia hepática | Hepatitis de interfase ó signos de actividad grave con o sin hepatitis lobular o puentes de necrosis portal, pero sin lesiones biliares, granulomas ó cambios significativos sugestivos de otra etiología | Mismo criterio |
| Bioquímica | Cualquier elevación de aminotransferasa en sangre, especialmente si la fosfatasa alcalina no está muy elevada. Valores de cobre, alfa-antitripsina y ceruloplasmina negativos | Mismo criterio pero con concentraciones elevadas de cobre ó ceruloplasmina en sangre y con estudio adecuado para descartar una enfermedad de Wilson |
| Inmunoglobulinas | Concentraciones >1.5 de globulinas ó gammaglobulinas en sangre | Cualquier elevación de globulinas ó gammaglobulinas en sangre , por encima del límite superior de la normalidad |
| Autoanticuerpos | Anticuerpos ANA, AML ó LKM1 positivos a título >1:80, en adultos AMA negativos | Mismo criterio pero con título igual ó >1:40, o negativos pero con un anticuerpo positivo con otra especificidad antigénica |
| Marcadores virales | Serología negativa de infección activa de las hepatitis A, B ó C | Mismo criterio |
| Otros factores causales | Consumo de etanol <25 gr/día No antecedente de consumo reciente de tóxicos hepáticos | Consumo de etanol <50 gr/día sin antecedente reciente de consumo de tóxicos hepáticos Pacientes con consumo reciente de etanol o tóxicos hepáticos, con persistencia de alteración hepática tras suprimir tóxicos |

AMA: Anticuerpos antimitocondria; ANA: Anticuerpos antinucleares; AML: Anticuerpos anti-músculo liso; HAI: Hepatitis autoinmune; LKM1: Anticuerpos anti-LKM1

ANEXO 10. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS AUTOINMUNES PRIMARIAS (121)

| Fármaco | Dosis |
|---|--|
| Hepatitis autoinmune | |
| Prednisona | Primera línea de tratamiento 1 mg/Kg/día, máximo 60 mg/día en monoterapia |
| Azatioprina | Inducción: 1-2 mg/kg/día en combinación con prednisona a 30 mg/día Mantenimiento: 50 mg/día ó máximo de 2 mg/Kg/día |
| Micofenolato mofetil | Segunda línea 1.5-2 g/día |
| Ciclosporina | Casos refractarios 2-5 mg/Kg/ día |
| Metotrexate | Casos refractarios: casos clínicos |
| Infliximab | Casos refractarios: casos clínicos |
| Rituximab | Casos refractarios: casos clínicos |
| Colangitis biliar primaria | |
| AUDC | Primera línea de tratamiento 13-15 mg / kg diarios dividido en dos o tres tomas |
| Azatioprina | Casos refractarios: 50 mg/día o asociado a 30 mg/día de prednisona y AUDC |
| Ciclosporina | Casos refractarios |
| Metotrexate | Casos refractarios: 0,25 mg/Kg/semanal oral |
| Micofenolato mofetil | Casos refractarios: 1-2 g/día |
| Colchicina | Casos refractarios: 1.2 mg/día |
| Ustekimumab | En estudio 90 mg subcutáneo semana 0-4 y después cada 8 semanas |
| Ácido obetichólico (146) | En combinación con AUDC si la respuesta a AUDC es insuficiente, o en monoterapia en casos de intolerancia a AUDC |
| Abatacept | En estudio |
| Colangitis esclerosante primaria | |
| AUDC | Primera línea de tratamiento 13-15 mg / kg diarios dividido en dos o tres tomas |
| Ciclosporina | Casos refractarios |
| Metotrexate | Casos refractarios |

AUDC: Ácido urso-deoxicólico; EHAP: Enfermedad hepática autoinmune primaria.

ANEXO 11. AUTOANTICUERPOS FRECUENTES EN LAS EHAP (121)

| Anticuerpo | EHAP | Prevalencia (%) |
|-------------------------|--------------------|--|
| ANA | HAI | Patrón homogéneo 34-58%, punteado 21-34% |
| | CBP | Complejo de poro nuclear frente gp210 y nucleoporina p62, Patrón nuclear dots multiple frente Sp100: 50-70% |
| | CEP | 20% |
| AML | HAI | 81% |
| | CEP | 0-73% |
| LKM1 | HAI Tipo 2 | - |
| LC1 | HAI Tipo 2 | 50%, como único anticuerpo en 10% |
| pANCA | HAI | - |
| | CBP | 33% |
| SLA/LP | HAI | 10-30% |
| LKM3 | HAI Tipo 2 | - |
| AMA | HAI | 9% |
| | CBP | 90-95% |
| ACA | HAI | 0-25% |
| | CBP | 9-30% |
| Anti-dsDNA | HAI | 23-24% |
| | CBP | 0-22% |
| Anti-Ro/SSA | HAI | 26% |
| | CBP | 10-28% |
| Anti-La/SSB | HAI | 4.3% |
| Anti-CCP | HAI | 9% |
| Anticardiolipina | HAI | 40% |
| | IgG/IgM CBP | IgM 75% |
| Anti-RNP | HAI | 8.6% |
| | CEP | 5% |
| Anti-Sm | HAI | 4.3% |

ANA: Anticuerpos antinucleares; ACA: Anticuerpos anti-centrómtero; AMA: Anticuerpos antimitocondriales; CCP: Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados; dsDNA: DNA doble cadena; EHAP: Enfermedad hepática autoinmune primaria; IgG: Inmunoglobulina G; IgM: Inmunoglobulina M; LC1: Citosol hepático tipo 1; LKM1: Microsoma hepático y renal tipo 1; LKM3: Microsoma hepático y renal tipo 3; pANCA: Anticuerpos antineutrófilo con inmunofluorescencia perinucleares; RNP: Ribonucleoproteína; AML: Anticuerpos anti musculo liso.

ANEXO 12. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

El diagnóstico se realiza en presencia de 2 de los 3 criterios (157)

1. Aumento del nivel de fosfatasa alcalina superior a 2 veces el LSN o gamma glutamiltransferasa superior a 5 veces el LSN
2. Anticuerpos antimitocondriales (AMA) positivos
3. Colangitis granulomatosa crónica en la biopsia hepática

LSN: límite superior de la normalidad

ANEXO 13. CAUSAS ASOCIADAS A LA HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA (159)

| Enfermedad | Número de casos (N=277) |
|--|--------------------------------|
| Hipertensión pulmonar | 32 |
| Artritis Reumatoide/Síndrome de Felty | 30 |
| Virus de la inmunodeficiencia humana | 20 |
| Lupus eritematoso | 12 |
| Enfermedad de Crohn/Colitis ulcerosa | 13 |
| Enfermedad celíaca | 9 |
| Esclerosis sistémica | 7 |
| Síndrome antifosfolípido | 11 |
| Sarcoidosis | 9 |
| Post-trasplante | 18 |
| Neoplasias extrahepáticas | 26 |
| Linfomas | 12 |
| Macroglobulinemia | 5 |
| Crioglobulinemia mixta | 3 |
| PTI/ anemia aplásica | 4 |
| Colangitis biliar primaria | 6 |
| Enfermedad de Krabbe | 4 |
| Agenesia congénita de la vena portal | 4 |
| Trombosis de la vena portal | 2 |
| Fibrosis pulmonar familiar | 4 |
| Glomerulonefritis crónica | 5 |
| Cistinosis | 2 |
| Miastenia | 2 |
| Poliarteritis nodosa | 2 |
| Síndrome de inmunodeficiencia común variable | 2 |
| Síndrome de Turner | 2 |
| Enfermedad de Castleman | 2 |
| Síndrome eosinofílico idiopático | 2 |

PTI: Púrpura trombótica idiopática

