

**Tesi doctoral**

*“ESTUDI DEL DOLOR MÚSCUL-ESQUELÈTIC EN DOS CATEGORIES DIFERENCIADES  
DE PACIENTS AMB LUPUS ERITEMATÓS SISTÈMIC SENSE SIGNES INFLAMATORIS A  
L'EXPLORACIÓ FÍSICA: ARTRO-MIÀLGIES GENERALITZADES I ARTRÀLGIES  
INFLAMATÒRIES A MANS.”*

Vicenç Torrente Segarra

2014

***Tesi doctoral***

***Títol***

“ESTUDI DEL DOLOR MÚSCUL-ESQUELÈTIC EN DOS CATEGORIES DIFERENCIADES DE PACIENTS AMB LUPUS ERITEMATÓS SISTÈMIC SENSE SIGNES INFLAMATORIS A L'EXPLORACIÓ FÍSICA: ARTRO-MIÀLGIES GENERALITZADES I ARTRÀLGIES INFLAMATÒRIES A MANS.”

***Autor***

Vicenç Torrente Segarra

***Director***

Jordi Carbonell i Abelló

***Tutor***

Albert Selva O'Callaghan

Universitat Autònoma de Barcelona-UAB  
Facultat de Medicina  
Departament de Medicina



Programa de Medicina amb el RD 99/2011

Any 2014

Als meus Pares, l'Elena i el Vicente.

A la meva gran germana, l'Elena.

A la Iaia i a l'Avi.

A la Gemma.

## Agraïments especials

- En primer lloc, de nou, als meus pares, no tindria sentit la majoria de treballs que he realitzat si no haguessin estat ells presents, de fons, veient la meva evolució, sentint-se'n sempre orgullosos i felicitant-me, sense importar el resultat final. Creient en mi i fent-me'n partícip.
- D'una forma especial, a la meva mare, peça clau per definir-me i redefinir-me, per la seva constant gana de saber més, per adaptar-se a tot i a tots, per saber repartir, però sobretot per saber donar i saber estimar. I també per saber entendre'ns tant a mi com a la meva germana en el que representa mantenir un estímulo investigador, científic i altruista, i tot això sense haver-ho rebut des de la seva 'escola'.
- Al meu pare, per recordar-me sense imposicions el rigor clínic, el saber estar com a metge i per entendre que cal millorar sempre, per ser un exemple de la bona praxis mèdica, quelcom que és el més difícil de tota la nostra professió.
- Amb l'ombra molt allargada però ben positiva, els meus avis materns, en Josep i la Teresa, l'avi i la iaia, ells sempre hi són. Ells haurien volgut ser-hi ara, ben orgullosos.
- La meva germana també mereix el meu agraïment, per ser una persona de cap a peus, una noia que vol el bé i que té molts i bons valors, i que els transmet amb un exemple silenciós i admirable. Un altre far.
- Tu, Gemma, mereixes un agraïment més. Per donar-me una felicitat que ni sabia que podia desitjar. Què bonic. I a més a més, per aplaudir tots els meus èxits professionals, per mostrar-te sempre orgullosa de tot el que aconseguixo. I ara també puc dir en els èxits que aconseguim plegats.

## Agraïments (quasi cronològicament)

Algunes persones han entrat a la meua vida perquè així havia de ser, i cadascú n'hem tret el millor de l'altre.

Algunes altres, han anat apareixent i s'han anat quedant o marxant en aquest camí pels motius que naltros coneixem. El record és bo de tots ells. Aquí sota n'hi ha un grapat.

- A en Toni Castro, de la Facultat de Medicina de Reus, sempre ha estat la persona per la qual el Lupus em va 'seduir', i per qui vaig començar a estudiar-lo a fons.
- En els inicis, durant la meua Residència a l'Hospital del Mar, a aquells que van fer possible que la Reumatologia acabés essent interessant molt més enllà del Lupus. Avui dia tornaria a fer Reumatologia tal qual l'he fet, i això ho he d'agrair a ells.
- A en Jordi Carbonell, per donar-me la possibilitat d'estudiar profundament els pacients amb Lupus, per la seva guia i tutela. A ell li dec la primera pedra d'aquesta Tesi Doctoral.
- A en Josep Maria Manresa, un gran professional de l'estadística, sempre disposat a ajudar, i amb qui tot això va començar. La segona pedra d'aquesta Tesi Doctoral es va posar en el seu despatx de l'IMIM, corria el 2005.
- A en Manuel De Sanctis 'Manolo', per escoltar-me, per oferir-me treball en el moment més difícil, per confiar en mi quan el desert semblava massa gran, pel seu suport constant i infinit, per ser un amic respectuós amb el meu treball.
- A n'Asunción Acosta 'Asun', per tants bons moments i per tornar a convèncer-me que es poden fer amics, dels de veritat, en un hospital.
- A en Juan José de Agustín, per la seva complicitat i pel seu reconeixement professional i com a persona.
- A n'Arturo Rodríguez, per donar-me la primera oportunitat com a Especialista Reumatòleg, per ensenyar-me a no tenir por i gaudir de la Reumatologia, per donar sempre marge i confiança. Per ajudar-me

àmpliament amb el meu periple nord-americà de la Reumatologia Pediàtrica.

- A en Vicent Fonollosa, molt especialment, per l'estímul constant per a la realització d'aquesta Tesi, per fer-m'ho creure, i per animar-me ara sí, ara també. Per il·lustrar-me en la tècnica de la capil·laroscòpia.
- A en Ferran i la Violant, per haver confiat sempre en mi i haver-me donat suport inclús quan vaig marxar a l'estranger.
- A en Xevi Juanola, per mostrar-se com un més, malgrat no ser un més. Per creure en mi i donar-me una gran oportunitat d'investigació en Reumatologia i posar-me a l'aparador. Un gran company científic i un gran company d'oci. Tot pot ser compatible.
- A en Joan Miquel Nolla, per complir sempre les seves promeses, pel seu rigor mèdic i acadèmic molt ben entesos, i per mostrar-se sempre tan dialogant. Un gran Cap.
- A en Jordi Antón, sense cap mena de dubte, una de les persones més brillants en tots els sentits que mai em trobaré pel camí. Moltes i bones paraules per definir-lo. L'aplaudiria molta estona. Un model.
- A en Lluís Puig, Dermatòleg de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, pel seu reconeixement professional.
- A na Isabel Padró, sempre predisposada a escoltar i ajudar, una part d'aquesta Tesi és ben seva.
- A na Núria Pulido, una fora de sèrie a la seva feina, amb veu i paraules amables i disposades a ajudar sempre i en tot moment.
- To Dr Klein-Gitelman for her accurate and constant teaching, and personal support.
- A n'Albert Selva, pel seu suport i reconeixement i pel seu encomiable entusiasme en la investigació bàsica i clínica.
- Alguns de valtros, i ja sabeu perquè, sou en una llista, per sort, llarga, però a la que no tots hi pertanyen: Ricard, Albert, Alfons, Xavi, Edu, Gonzalo, Elisa, Fani, Ramon, Gemma, Danilo, Àlex, Maria Angel.
- Al Javi, qui sempre ha aplaudit els meus triomfs acadèmics com si fos quelcom inabordable per la majoria de mortals (cosa que jo no comparteixo).

- Als meus amics, que són els que van permetre que entre examen i examen, entre article i article, entre feina i feina, entre Sant Joan i Sant Joan,... estiméssim i respectéssim la pràctica de la Medicina alhora que ens ho passàvem bé i desconnectàvem de la pressió de l'estudi d'aquesta Ciència. Per fer de la Facultat de Medicina de Reus una travessa molt recomanable i inoblidable. Àlex, per sempre fer-me pensar que un pot ser millor posant-hi ganes, energia i creure en un mateix. Albert, per múltiples cafès buscant i trobant sentit a les persones i la vida; i per fer-me padrí. Ignasi, per entendre'ns amb la mirada més que amb les paraules. Cèlia, per la teva rialla contagiosa, per acceptar-me com sóc i buscar-ne la part positiva. Mingu, per xinxar-me per dir-me que em vols.
- A la Montse, pel seu respecte a la nostra professió i per la seva enganxosa alegria i positivitat.
- Als companys de Reumatologia del meu actual centre de treball, a l'Hospitalet-Sant Joan Despí, especialment a l'Hèctor Corominas, per respectar els meus anys de dedicació al Lupus i per ajudar-me a poder continuar-ho i potenciar-ho.
- Als companys de camí a l'estudi del Lupus i d'altres fascinants malalties: Tarek, Mapi, David, Mónica, Rebeca, Xavi, Carlos.
- A en Dino, per la seva idiosincràsia i pel seu suport en l'apartat lingüístic, i a Miss Carolyn Newey per aquesta última raó també.
- Als experts en Lupus de la Societat Espanyola de Reumatologia del grup RELESSER, per ajudar-me a continuar en la tasca d'investigació i publicació científiques en el camp del Lupus (José María Pego, Íñigo Rúa-Figueroa, Jaime Calvo).
- Al servei de documentació de Roche Pharma, a qui he sol·licitat constant i insistentment ajuda bibliogràfica.
- I, òbviament, i per a ells va especialment dedicat aquest esforç, als pacients, a tots, i en particular als que han fet possible aquest treball. Per entendre que cal fer estudis, per sempre tenir un sí davant les propostes d'estudis dels Metges quan se'ls proposa pràcticament qualsevol iniciativa per ampliar coneixements, els proporciono o no algun benefici directe.





*“Estudi del dolor múscul-esquelètic en dos categories diferenciades de pacients amb lupus eritematós sistèmic sense signes inflamatoris a l’exploració física: artro-miàlgies generalitzades i artràlgies inflamatòries a mans.”*

# Índex

## 1. Introducció

- a. Epidemiologia i Mortalitat del Lupus Eritematós Sistèmic (LES)
- b. Diagnòstic del LES
- c. Etiopatogènia del LES
- d. Característiques clíniques del LES
- e. Mesures d'avaluació del LES
- f. Tractament del LES
- g. Pronòstic del LES

## 2. Hipòtesi i justificació del treball

## 3. Objectius

## 4. Metodologia

## 5. Resultats

5.1 Estudi 1: Presència d'Artro-miàlgies Generalitzades en el Lupus Eritematós Sistèmic: factors associats, i la seva relació amb l'activitat de la malaltia inflamatòria.

5.2 Estudi 2: Presència d'Artràlgia Inflamatòria i Rigidesa a Mans en el Lupus Eritematós Sistèmic: factors associats, i la seva relació amb l'activitat de la malaltia inflamatòria.

## 6. Discussió

## 7. Conclusions

## 8. Bibliografia



## 1. Introducció

## Introducció

### a) Epidemiologia i Mortalitat

El lupus eritematós sistèmic (LES) és una de les malalties del teixit connectiu més freqüents. Es tracta d'una malaltia de base autoimmune que afecta principalment a persones de sexe femení durant les primeres dècades de la vida. Potencialment discapacitant, és una malaltia que també presenta una mortalitat major a l'esperada. La incidència d'aquesta malaltia no és ben establerta, possiblement degut a la falta de suficients estudis dirigits a obtenir aquesta informació, i també al possible biaix a l'hora de seleccionar els casos<sup>1</sup>. És una malaltia que pot afectar múltiples òrgans i sistemes del cos humà, amb un ampli espectre de manifestacions clíniques. El seu caràcter dinàmic, en fa del seu diagnòstic i control clínic tot un repte.

El LES és una malaltia de distribució universal, amb una incidència d'1.8 a 7.6 casos per 100.000 habitants/any en diferents àrees dels EUA, i de 3.3-4.8 casos/100.000/any a diferents països del nord d'Europa<sup>2, 3, 4, 5</sup>.

La prevalença s'ha mostrat molt variable als EUA, 15-124 casos per 100.000 habitants<sup>2,6</sup>, 12-24.7/100.000 al Regne Unit<sup>3</sup>, i a la nostra àrea Mediterrània un estudi portat a terme per la Societat Espanyola de Reumatologia (SER), l'estudi EPISER, va detectar una prevalença de 9 casos per 100.000 habitants a Espanya<sup>7</sup>.

Cal dir que la presència de pacients afectes de LES varia en funció de la raça, essent les que més predisposen a patir la malaltia (i possiblement també amb una major severitat, globalment) la raça afro-americana i la llatina-americana, per sobre de la raça caucàsica i altres ètnies<sup>1</sup>.

El LES és molt més freqüent en el sexe femení, havent-se arribat a establir una relació de 12:1 dones:homes, amb un pic d'edat de debut entre els 15 i els 45 anys<sup>1</sup>. L'edat d'aparició també varia lleugerament segons l'ètnia, presentant-se en edats més joves en la raça afro-caribenya i afro-americana.

Malgrat en els darrers decennis els pacients amb LES han vist augmentada la seva esperança de vida mitjançant una dràstica millora de la supervivència a 5 anys (50% al 1955, 90% als anys '90, estudis als EUA), continua havent-hi entre 3-5 vegades major mortalitat al LES que en la població general<sup>1, 8, 9, 10, 11, 12</sup>. Els factors que més han contribuït a la millora de la supervivència es podrien resumir en: diagnòstic precoç, aparició de fàrmacs més potents, milloria en l'ús dels fàrmacs ja coneguts, diàlisi i transplantament renal<sup>1</sup>.

Si bé la mortalitat s'ha pogut analitzar en els diferents subgrups ètnics, encara és en debat la possibilitat que alguna raça presenti major mortalitat respecte una altra, com sembla passar en la població afro-americana. Això bàsicament es deu a que la majoria d'estudis que inclouen diferents races en un mateix estudi procedeixen dels EUA<sup>1</sup>. Les diferències socio-econòmiques entre les diferents ètnies en detriment de la raça afro-americana als EUA, podria afavorir la presència d'una major mortalitat en aquesta, comparada amb la població caucàsica, independentment de l'agressivitat del LES *per se* en aquesta població<sup>13</sup>. En un estudi més recent que incloïa pacients de menys de 5 anys d'evolució del LES de raça afro-americana, llatina-americana i caucàsica als EUA s'han identificat una sèrie de factors relacionats amb una major mortalitat al LES: l'estatus socio-econòmic, l'activitat de la malaltia al debut, i la puntuació a l'SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), no trobant-se diferències en funció de la raça<sup>14</sup>. De totes maneres, a banda de diferències socio-econòmiques, és ben conegut que la raça afro-americana presenta puntuacions d'activitat de la malaltia lúpica més elevades que la raça caucàsica al debut del LES<sup>13</sup>.

S'ha debatut també si el LES presenta major mortalitat en funció del gènere. S'han observat majors rati de mortalitat en homes amb LES. Malgrat això, la major mortalitat en homes no sembla ser directament atribuïble a causes relacionades directament amb el LES, i sí més amb causes generals. Aquesta major mortalitat s'ha observat ja en el primer any<sup>15, 16</sup>.

S'han observat diferents raons per a la presència d'una major mortalitat al LES. Aquestes es deuen principalment en les etapes més inicials a l'elevada activitat del

LES a nivell renal i neurològic. Les morts en etapes més tardanes es deuen a complicacions del LES o del seu tractament<sup>1</sup>.

El principal factor predictor de mortalitat al LES és la presència d'activitat a nivell renal, ja sigui per la presència d'una elevació dels nivells de creatinina com per la presència de proteïnúria<sup>8, 9, 13</sup>, estimant-se una supervivència a 20 anys del 53%<sup>17</sup>.

Un altre factor predictor és la presència de manifestacions neuro-psiquiàtriques degudes al LES<sup>18</sup>.

Un últim factor predictor de menor supervivència en els pacients amb LES és la presència d'infeccions. La presència de sèpsia d'origen bacterià representà el 28.9% de causa de mort en pacients amb LES tal i com observa un estudi europeu<sup>19</sup>, i el 58% de les morts en pacients amb LES en un estudi fet al Brasil<sup>20</sup>.

## b) Diagnòstic del LES

Per al diagnòstic de LES s'han establert una sèrie de criteris diagnòstics donada la seva heterogeneïtat, la seva aparició en forma de brots i les seves particularitats clíniques, biològiques i anatòmic-patològiques. En la Taula 1 s'enumera el llistat de criteris diagnòstics definits i revisats pel Col·legi Americà de Reumatologia (*American College of Rheumatology*), que s'han anat definint des de 1971. La presència de 4 o més d'aquests criteris, ens proporciona una alta fiabilitat pel diagnòstic de LES, amb una sensibilitat del 96% i una especificitat també del 96%<sup>21</sup>. Aquests criteris es basen en les diferents manifestacions clíniques i biològiques que poden presentar-se en un pacient amb LES. Inclouen des de lesions cutànies i de mucoses, passant per l'afectació de l'aparell locomotor, seroses cardíaca i pulmonar, aparell renal, sistema neurològic, sistema hematològic, i alteracions immunològiques, inclosa la presència d'autoanticossos antinuclears (ANA).

El diagnòstic del LES és tot un repte, ja que hi ha una elevada variabilitat en la presència de diferents manifestacions clíniques. A més, la majoria de símptomes del LES poden ser força inespecífics, com l'astènia, el malestar general, la febre i la pèrdua de pes. També pot succeir això en els òrgans o habitualment el LES produeix manifestacions: limfadenopaties, miositis, inflamació ocular, vasculitis mesentèrica i cutània, pneumonitis, cefalea, trastorn neuro-cognitiu, trastorn de l'estat d'ànim, malaltia cerebro-vascular, meningitis asèptica, trastorns del moviment, i possible absència de lesió histològica típica a nivell renal. Això obliga a fer un diagnòstic diferencial molt acurat en cada cas. Descartar la presència d'infeccions, malaltia neoplàsica i d'altres trastorns és obligat. En ocasions, la presència de repetits brots que incorporen nous símptomes o troballes biològiques, permeten realitzar el diagnòstic. Algunes de les manifestacions més

Taula 1. Criteris de Classificació del LES.

<b>Aparell afecte</b>	<b>Tipus de Manifestació</b>	<b>Descripció de la Manifestació</b>
Pell	Rash malar	Eritema fixe, pla o sobre



		elevat, a l'eminència malar, tendint a evitar el solc nasogenià
	Rash discoide	Lesions eritematoses disseminades amb plaques adherents queratòtiques, amb taponament fol·licular. Poden produir cicatriu atròfica amb el temps
	Fotosensibilitat	Eritema cutani en relació a l'exposició Solar, descrita pel pacient o observada per un metge/essa
Mucosa	Aftosi oral	Oral o naso-faríngia, normalment no dolorosa, i observada per un metge/essa
Locomotor	Artritis	Artritis no erosiva de 2 o més articulacions perifèriques, amb presència de dolor, inflamació o vessament
Seroses	Pleural	Història de dolor pleurític o fregament avaluat per un metge/essa, o evidència de vessament pleural
	Pericàrdica	Documentada per electrocardiograma, o fregament o evidència de

		vessament pericàrdic
Renal	Proteïnúria	Persistent i major a 0.5 g/d o major a 3+ si no s'ha realitzat una quantificació de 24 hores
	Cilindres cel·lulars	Presència de cèl·lules sèrie roja, hemoglobina, granular, tubular o mixtes
Neurològic	Crisis comicials	En absència de fàrmacs que provocar-ne o trastorn metabòlic coneguts que poden provocar-ne (urèmia, cetoacidosi, desequilibri electrolític)
	Psicosi	En absència de fàrmacs que provocar-ne o trastorn metabòlic coneguts que poden provocar-ne (urèmia, cetoacidosi, desequilibri electrolític)
Hematològic	Anèmia hemolítica	Amb reticulocitosi
	Leucopènia	Recompte total de <4.000 cèl·lules/mm <sup>3</sup> , en 2 o més ocasions
	Limfopènia	Recompte total de <1.500 cèl·lules/mm <sup>3</sup> , en 2 o més ocasions
	Plaquetopènia	Recompte total de <100.000 cèl·lules/mm <sup>3</sup> , en absència de fàrmacs

		que ho puguin provocar
Immunològic	Títol anormal d'Anti-DNA	Presència d'anticòs contra DNA natiu dicatenari
	Títol anormal d'Anti-Sm	Presència d'anticòs contra l'antigen Sm (Smith)
	Anti-Fosfolípid	Concentració anormal en plasma d'anticossos anti-cardiolipina IgG o IgM
		Presència d'anticoagulant lúpic per mètode estàndard
Presència de falsa serologia luètica, durant com a mínim 6 mesos i confirmada per immobilització de <i>Treponema pallidum</i> , o per la prova d'absorció anticòs anti-treponèmic fluorescent		
Anticossos Antinuclears	Títol anormal d'ANA	Immunofluorescència o anàlisi equivalent en qualsevol moment de la malaltia, en absència de fàrmacs que es relacionin amb el 'LES induït per fàrmacs'

### c) Etiopatogènia del LES

Malgrat no es coneixen de forma clara tots els factors etiològics que produeixen la malaltia, sí es pot dir que és el prototip de malaltia causada per immuno-complexes, i alhora, es considera una malaltia d'origen multifactorial. Es caracteritza, bàsicament, per una producció excessiva d'autoanticossos, formació d'immuno-complexes que causen una lesió tissular en un pacient susceptible genèticament, i en el que l'alteració dels mecanismes de control i regulació del propi sistema immunitari no permeten aturar-ne el procés inflamatori, en un hoste susceptible de patir aquesta desequilibri immunitari. Tot seguit descriuré breument els diferents factors relacionats amb l'etiopatogènia del LES.

La predisposició genètica facilita el desenvolupament del LES, i, tot i que s'han descrit alteracions genètiques úniques (C1q), normalment esdevé com a resultat de l'efecte combinat de múltiples gens. L'acumulació i combinació de diferents al·lels de risc es presumeix quelcom necessari per a augmentar la probabilitat de desenvolupar el LES. De totes maneres, no es coneixen bé els mecanismes pels que aquests al·lels de susceptibilitat que contribueixen al procés autoimmunitari. Alguns al·lels de susceptibilitat s'han associat a les vies de senyalització de les cèl·lules T reguladores del sistema immunitari (PTPN22<sup>22</sup>, TNFSF4<sup>23</sup> i PDCD1<sup>24</sup>) i cèl·lules B (BANK1<sup>25</sup>, BLK i LYN<sup>26</sup>), així com de la senyalització de l'àcid nucleic i producció d'interferó (IRF5<sup>27</sup>, STAT4<sup>28</sup>, osteopontina<sup>29</sup>, IRAK1<sup>30</sup>, TREX1<sup>31</sup>, TLR8<sup>32</sup>), que afavoririen l'aparició de la malaltia. Tot i així, és possible que només s'hagin identificat els gens i al·lels candidats associats al LES d'un 15% dels casos.

En el LES, les cèl·lules T proporcionen una exagerat ajut a les cèl·lules B, produint una desproporcionada senyal inflamatòria que supera els mecanismes controladors (per exemple, en la producció d'IL-2). En relació a l'acció de les cèl·lules T al LES, es coneixen una sèrie de factors i mediadors implicats en la desregulació del sistema immunitari lligada a les cèl·lules T.

L'activació de les cèl·lules T al LES està alterada, en part degut a l'activació del receptor de cèl·lula T CD3, que comporta un augment de la senyalització intracel·lular. Aquesta també es pot veure augmentada per la presència de

l'acumulació de lípids a la seva superfície de membrana, polaritzant i facilitant l'activació cel·lular<sup>33, 34</sup>. Aquesta senyalització és motivada com a resposta a l'exposició a determinats antígens. Així, les cèl·lules T CD4 es transformen en la seva forma efectora que es defineix per la seva diferent capacitat de transcripció de factors que condueixen a la presència d'un particular perfil fenotípic i de producció de citocines. Aquesta producció alterada de citocines típica del LES es podria resumir en: disminució de la producció d'IL-2 (relacionada amb l'activació i proliferació de cèl·lules T)<sup>33</sup> amb una conseqüent menor acció citotòxica, disfunció de les cèl·lules T reguladores i disminució de la mort cel·lular induïda; major producció d'IL-17<sup>35</sup> capaç d'amplificar la resposta inflamatòria mitjançant un major reclutament de cèl·lules efectores als òrgans diana, i afavorint la producció de centres germinals que actuen conjuntament amb les cèl·lules B, afavorint-ne la seva supervivència, producció i transformació en cèl·lules secretadores d'anticossos. S'ha observat també una major producció de cèl·lules Th17 en resposta a la presència de citocines pro-inflamatòries com IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-21<sup>36, 37</sup>. S'ha descrit també diferents subgrups cel·lulars que podrien contribuir a la patogènia del LES: cèl·lules *Tfh* (*follicular helper*) capaces d'estimular la producció per cèl·lules B d'immunoglobulines, i que se situen als nòduls limfàtics; cèl·lules *Treg* (*regulatory*) amb una funcionalitat anormal i reduïda al LES<sup>38, 39</sup>; cèl·lules T CD8 (citotòxiques) amb una capacitat supressora de cèl·lules B disminuïda<sup>40</sup>; cèl·lules T doblement negatives (sense expressió de CD4 ni CD8) molt infreqüents en població sana (<5% població T) però molt presents en pacients amb LES i amb capacitat d'induir la producció d'anti-DNA per cèl·lules B auto-reactives i amb capacitat de producció de citocines pro-inflamatòries<sup>41</sup>; i cèl·lules T CD44 que estan augmentades en els pacients amb LES i que presenten capacitat de migrar als teixits inflamats, principalment a la lesió renal<sup>42</sup>.

Al LES, les cèl·lules B circulants també presenten alteracions en les diferents subpoblacions i en les senyals d'estimulació de la senyalització a nivell de membrana de superfície i intracel·lular, respecte a persones sanes. Totes aquestes alteracions condueixen a un defecte en la funció de co-estimulació, menor capacitat d'inhibir cèl·lules, B memòria, alteració en la senyalització de la funció auto-

inhibitòria de les cèl·lules B (conseqüent sobre activació), i evitació de la eliminació en els punts de control de tolerància cel·lular<sup>43</sup>.

Les cèl·lules dendrítiques i monòcits també presenten alteracions de la seva funció i fenotip als pacients amb LES, sensibles a les senyals més presents al LES com són l'IFN- $\alpha$ , CD40L, nucleosomes i anti-DNA. El processament erroni al LES de les cèl·lules apoptòtiques i els antígens associats podria afavorir l'alteració o activació de macròfags i maduració de cèl·lules dendrítiques que podria conduir a la necrosi tissular i afavorir el procés inflamatori<sup>43</sup>. Els factors del complement són molècules que permeten una eficient eliminació de cèl·lules apoptòtiques per part dels macròfags i una producció de cèl·lules dendrítiques tolerants. Les cèl·lules dendrítiques immadures poden produir grans quantitats de C1q induint la resposta immunògena. Una vegada la cèl·lula dendrítica és madura, la seva capacitat de producció de C1q és menor. És per això que es creu que el dèficit de C1q està associat al LES<sup>44</sup> i, per tant, se'l considera un factor protector del LES. Les cèl·lules dendrítiques plasmocítiques també es consideren responsables d'una elevada producció d'IFN- $\alpha$ , i que es troben presents en lesions cutànies i renals al LES, perdent la capacitat de control de la resposta immunitària que se'ls hi atribueix en condicions normals<sup>45</sup>.

Les hormones sexuals també hi han de jugar un paper si observem que la majoria de casos es desenvolupen en persones de sexe femení. La presència d'èstrogen o prolactina pot facilitar el desenvolupament d'un fenotip murí autoimmune amb major producció de cèl·lules B auto-reactives madures, o bé empitjorar la simptomatologia de models de ratolí de LES en presència de prolactina. Malgrat tot, l'ús d'anticonceptius no s'ha demostrat com un factor influent d'aparició de brots lúpics. L'embaràs acostuma a agreujar el LES, però no sembla degut a la presència d'estradiol o progesterona. A més, la presència de di-hidro-epi-androsterona pot proporcionar benefici clínic<sup>43</sup>.

L'expressió gènica és regulada per la metilació de DNA i per la metilació i acetilació d'histona. Aquestes funcions estan disminuïdes en pacients amb LES, el que permetria una major sobre expressió de determinats gens. Mentre al LES pot

succeir de forma espontània, també hi ha fàrmacs que ho poden afavorir: hidralacina i procainamida inhibeixen la metilació del DNA i poden afavorir l'aparició del LES. Per tant, aquesta possibilitat seria un altre factor etiopatogènic al LES<sup>43</sup>.

La relació entre la presència de determinats immuno-complexes i la lesió tissular al LES és clara. Hi ha una sèrie d'auto-anticossos que s'han relacionat amb la presència de determinades lesions orgàniques. Possiblement la lesió es deu a l'activació del complement que podria causar citopènies i la presència d'anti-DNA a teixit renal en la nefritis lúpica i lesió a nivell de sistema nerviós central per interacció amb els receptors de NMDA. L'anti-fosfolípid és causant de les pèrdues fetals i fenòmens trombòtics. Els anticossos circulants poden ser causants de lesions vasculars isquèmiques i infamatòries, entre d'altres<sup>43</sup>.

L'ambient o factors ambientals també juga un paper cabdal a l'expressió del LES, exemplificat per la baixa concordança de LES entre bessons univitel·lins (<50%)<sup>43</sup>. Entre els més coneguts, l'exposició a raigs ultraviolats, diferents tòxics com el tabaquisme, infeccions víriques agudes i cròniques causades per *Parvovirus* B19, CMV i EBV, s'han associat a la presència del LES<sup>46, 47, 48</sup>.

#### d) Característiques clíniques del LES

El terme Lupus, del llatí 'lupus' (llop), es començà a utilitzar al segle XVIII. Ben entrat el Segle XIX, *Bielt* en va fer la primera referència històrica de l'entitat clínica eminentment cutània, el lupus eritematós. Posteriorment, *Kaposi*, cap a finals del S. XIX, en descriu la seva naturalesa 'sistèmica'<sup>49</sup>. Hi ha una gran varietat en l'espectre clínic que pot produir el LES, tant en el debut, com durant el curs de la malaltia. A continuació, i de forma separada per aparells i sistemes, enumerarem la diferent simptomatologia que es pot associar al LES, i el seu percentatge d'aparició tant a l'inici com durant l'evolució de la malaltia. Ens basarem en els resultats de la cohort "Euro-Lupus", consistent en l'observació i anàlisi de 1000 pacients amb LES pertanyents a diferents països d'Europa<sup>50</sup>, malgrat que ja és conegut que en sèries d'altres continents les prevalences poden variar (per exemple, major afectació renal en afro-americans als EUA, o hispano-americans a Mèxic). Per la similitud racial i geogràfica amb la població que permet realitzar els treballs d'aquesta Tesi Doctoral, crec més adient fer referència a una cohort europea.

##### *I) Constitucional [a l'inici: 36%; durant l'evolució: 52%]*

Són habituals la presència de malestar general, fatiga, febre i pèrdua de pes. Concretament l'aparició de febre pot ser un repte clínic, ja sigui a l'inici o durant el curs de la malaltia. Els pacients amb LES poden desenvolupar quadres superposats als d'un quadre infecció, pel que una acurada anamnesi, una exhaustiva exploració física i la sospita clínica són claus per tal d'aclarir l'origen de la pirèxia. A més, en pacients ja diagnosticats, poden aparèixer quadres infecciosos amb més facilitat que a la població general. En altres ocasions, la fatiga i malestar general, combinat amb la presència d'artro-miàlgies, fa incloure també al diagnòstic diferencial la fibromiàlgia<sup>1</sup>.

##### *II) Sistema Mucocutani [a l'inici: 51%; durant l'evolució: 82%]*



Globalment separarem l'afectació mucocutània entre les manifestacions específiques del LES (histopatològicament), i les manifestacions inespecífiques.

- Lesions Cutànies Específiques del LES: les dividim segons el temps d'evolució, en lesions agudes, subagudes i cròniques.

Entre les lesions agudes destaquem l'eritema malar o en ales de "papallona" (la més característica de les lesions cutànies del LES), generalment en relació a l'exposició solar; és una lesió sobre-elevada, eritematosa, dolorosa o pruriginosa, que pot durar entre dies i setmanes, i que histològicament pot presentar dipòsits de complexos immunes a la unió dermo-epidèrmica, a més d'una inflamació inespecífica<sup>51</sup>. Les altres lesions d'aquest grup són l'eritema generalitzat i el lupus bullós, molt menys freqüents que l'anterior<sup>1</sup>. Una altra característica habitual dels pacients amb LES és la presència de fotosensibilitat que, malgrat no ser una lesió com a tal, pot conduir a l'exacerbació d'un brot lúpic a nivell cutani o inclús en un altre aparell<sup>1</sup>.

De les lesions subagudes destacarem l'eritema pàpulo-escamós, que també solen aparèixer en zones d'exposició solar, i que al presentar-se en forma de plaques i pàpules cal fer el diagnòstic diferencial amb la psoriasi i el líquen pla. Aquesta lesió es pot fer policíclica i anul·lar, imitant un eritema anul·lar centrífug. Aquesta variant s'ha associat a la presència d'anticossos anti-Ro i a la manifestacions múscul-esquelètiques, i també es pot presentar en pacients amb anticossos antinuclears negatius<sup>1</sup>.

Finalment, entre les lesions cròniques, que generalment poden provocar lesions residuals en forma de cicatrius, destaquem el lupus discoide localitzat a l'àrea malar o altres zones foto-exposades i cuir cabellut (pot no associar-se a simptomatologia sistèmica, presentant-se aïlladament), generalitzat (més freqüentment associat a manifestacions sistèmiques del LES), o profund; acostuma a iniciar-se com una lesió papular eritematosa, que augmenta en gruix i extensió i que deixa una lesió atròfica cicatricial hipopigmentada<sup>1</sup>.

Degut a les troballes histològiques, les lesions subagudes podrien ser degudes a una citotoxicitat mitjançada per anticossos, i les lesions cròniques ser degudes a citotoxicitat mitjançada per cèl·lules T<sup>52</sup>.

- Lesions Inespecífiques del LES:

L'alopecia és molt comú al LES, pot ser difusa o localitzada. Pot empitjorar durant un brot de la malaltia, i millorar durant la remissió del mateix. També pot ser permanent si es deu a lesions cicatricials secundàries a un lupus discoide. Hi ha altres causes d'alopecia al LES, degudes als agents citotòxics i corticosteroides utilitzats per al tractament d'altres manifestacions.

La panniculitis, o formació de nodulacions a profundes amb o sense alteracions a la pell superficial és infreqüent al LES.

Cal destacar també la possible presència de manifestacions mucoses en forma de úlceres mucoses orals, vaginals, o nassals, secundàries a fenòmens vasculítics associats al LES.

Les lesions urticarials també poden aparèixer en el context del LES, també associades a vasculitis associada.

Altres formes de lesions vasculítics com són la púrpura palpable, les úlceres digitals, l'eritema periungual, els nòduls subcutanis, la *lívedo reticularis*, lesions, les excoriacions al tou dels dits de peus i mans, les hemorràgies en estella, i el fenomen de Raynaud, també es poden observar en els pacients amb LES<sup>1</sup>. Altres alteracions vinculades al LES són la presència de gangrena digital deguda a un infart local (dits de mans i peus) ja sigui per vasculitis, embolisme de colesterol, trombosis associada a anticossos anti-fosfolípids, o un fenomen de Raynaud complicat.

*III) Sistema Renal [a l'inici: 16%; durant l'evolució: 39%]*

Normalment es tracta d'una afectació asimptomàtica i no és diagnosticada fins que el pacient presenta complicacions greus (síndrome nefròtica) o bé insuficiència renal. Val a dir que la presència d'afectació renal en forma de proteïnúria major a 0.5 g en orina de recollida durant 24 hores o l'aparició

de més de tres marques de proteïnes al sediment d'orina, representen un dels criteris diagnòstics del LES, així com la presència de cilindres cel·lulars. També pot ser orientativa de lesió renal la troballa de piúria i/o hematúria sense evidència d'infecció urinària, coincidint amb l'elevació de xifres de creatinina plasmàtica. Donat que aquesta manifestació acostuma a ser asimptomàtica, es recomana realitzar sediment d'orina i recollida d'orina de 24 hores periòdicament, als pacients amb LES<sup>1</sup>.

La *World Health Organization (WHO)* ha mantingut un esforç constant des dels anys 70 per classificar l'afectació renal al LES en funció del resultat anàtomo-patològic de la biòpsia renal que es requereix davant la sospita d'afectació renal. Aquesta classificació es basa en les troballes per microscòpia de cèl·lules, dipòsit d'immuno-complexes, fibrosi, esclerosi i necrosi, a nivell membranós, mesangial, i glomerular<sup>53</sup>. Aquesta classificació correlacionava determinades lesions histològiques amb el pronòstic de la funció renal en funció dels seus índexs d'activitat o cronicitat. Més recentment, aquesta classificació s'ha vist modificada per tal de clarificar la tasca dels anàtomo-patòlegs per la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)*<sup>54</sup>, esdevenint la classificació següent:

<i>Classe I</i>	<i>Nefritis Lúpica Mesangial Mínima</i>
	Glomèruls normals, però amb dipòsit immune mesangial per immunofluorescència
<i>Classe II</i>	<i>Nefritis Lúpica Proliferativa Mesangial</i>
	Hiperce·l·lularitat mesangial pura de qualsevol grau, o expansió de la matriu mesangial per microscòpia òptica, amb dipòsits mesangials immunes
	Discrets dipòsits sots-epitelials o sots-endotelials aïllats visibles per immunofluorescència o microscòpia electrònica, però no a microscòpia òptica
<i>Classe III</i>	<i>Nefritis Lúpica Focal<sup>a</sup></i>
	Glomerulonefritis extra-capil·lar o endo-capil·lar focal activa o

	inactiva, segmentada o global, que afecta <50% de tots els glomèruls, típicament amb dipòsit sots-endotelial focal, amb o sense alteracions mesangials
III-A	Lesions actives: nefritis lúpica focal proliferativa
III-A/C	Lesions actives i cròniques: nefritis lúpica focal proliferativa i esclerosant
III-C	Lesions cròniques inactives amb cicatrius glomerulars: nefritis lúpica focal esclerosant
<i>Classe IV</i>	<i>Nefritis Lúpica Difusa<sup>b</sup></i>
	Glomerulonefritis extra-capil·lar o endo-capil·lar focal activa o inactiva, segmentada o global, que afecta ≥50% de tots els glomèruls, típicament amb dipòsit sots-endotelial focal, amb o sense alteracions mesangials. Aquesta es sots-classifica a la seva vegada segons si l'afectació difusa afecta de forma segmentada o global al ≥50% dels glomèruls. Segmental es defineix com la lesió a un glomèrul que afecta <50% de la trama glomerular
IV-S (A)	Lesions actives: nefritis lúpica proliferativa difusa i segmental
IV-G (A)	Lesions actives: nefritis lúpica proliferativa difusa i global
IV-S (A/C)	Lesions actives i cròniques: nefritis lúpica proliferativa difusa segmental i esclerosant
	Lesions actives i cròniques: nefritis lúpica proliferativa difusa global i esclerosant
IV-S (C)	Lesions cròniques inactives amb cicatrius: nefritis lúpica difusa segmental esclerosant
IV-G (C)	Lesions cròniques inactives amb cicatrius: nefritis lúpica difusa global esclerosant
<i>Classe V</i>	<i>Nefritis Lúpica Membranosa</i>
	Dipòsits immunes globals o segmentats sub-epitelials o seqüeles morfològiques per microscòpia òptica i per immunofluorescència o microscòpia electrònica, amb o sense alteracions mesangials

	Combinació de classe V amb classes III o IV, en aquest cas, ambdues seran diagnosticades
	Classe V amb avançada esclerosi
<i>Classe VI</i>	<i>Nefritis Lúpica Esclerosant Avançada</i>
	≥90% dels glomèruls globalment esclerosats sense activitat residual
<sup>a</sup> Indicar la proporció de glomèruls actius i sense lesions escleròtiques	
<sup>b</sup> Indicar la proporció de glomèruls sense necrosi fibrinoide i/o cèl·lules en semi-lluna	
Indicar el grau (lleu, moderat, greu) d'atròfia tubular, inflamació intersticial i fibrosi, gravetat de les lesions arterioscleròtiques o altres lesions vasculars	

Així doncs, i davant la presència de majors índexs de cronicitat la supervivència empitjora. No és tan clar que la presència d'elevacions plasmàtiques de creatinina tingui relació amb la presència de lesions reversibles o irreversibles<sup>55</sup>. D'entre les manifestacions greus que poden comprometre la vida del pacient amb LES, l'afectació renal n'és la més freqüent.

*IV) Sistema Nerviós Central i Perifèric i Manifestacions Psiquiàtriques [a l'inici: 12%; durant l'evolució: 27%]*

El diagnòstic de les manifestacions neuro-psiquiàtriques del LES són tot un repte. Habitualment se solen descriure de forma conjunta perquè en alguns pacients els símptomes poden aparèixer de forma barrejada. El Col·legi Americà de Reumatologia va assentar fa uns anys una nomenclatura acceptada arreu<sup>56</sup>.

Així, tenim diferents tipus d'afectació de sistema nerviós central (SNC) com són les crisis comicials, l'accident cerebro-vascular, els trastorns del moviment, la cefalea, la mielitis transversa i la neuropatia cranial; a nivell de sistema nerviós perifèric hi ha la possible neuropatia perifèrica.

Entre les manifestacions psiquiàtriques hi haurien el síndrome orgànic cerebral, la psicosi, la psiconeurosi, i la disfunció neuro-cognitiva. Si bé s'ha inclòs clàssicament la síndrome depressiva major entre elles, podríem

deixar només com possible manifestació del LES els episodis majors depressius (acompanyats o no de trastorn neuro-cognitiu). Aquestes manifestacions psiquiàtriques s'acompanyen freqüentment de lesions neurològiques, alteracions neuro-cognitives, manifestacions oftalmològiques i alteracions, en major proporció que els pacients lúpics amb símptomes depressius lleus o que mai han patit manifestacions psiquiàtriques<sup>57</sup>.

Deixarem, doncs, la síndrome depressiva per a l'apartat *Altres manifestacions clíniques (IX)* ja que és possible que aquesta manifestació psiquiàtrica no tingui tanta relació amb l'activitat del LES com sí la pot tenir, per exemple, la psicosi lúpica.

- La cefalea refractària a opioides és la manifestació lúpica neurològica més freqüent<sup>58</sup>. Poden ser de tipus migranyós, i acompanyar-se d'altres símptomes neuro-psiquiàtrics<sup>59</sup>.
- Els accidents cerebrovasculars, que inclouen des de parèsies fins a hemorràgia sots-aracnoidees, podrien estar associades a la presència de lesions vasculítiques intra-cranials, o bé associats a la presència d'anticossos anti-fosfolípid, causant trombosi vascular de la zona afecta. També poden ser causats per èmbols generats a partir d'endocarditis mitral valvular (sèptica o lúpica).
- Entre els trastorns del moviment destaca la corea, que acostuma a aparèixer en etapes inicials de la malaltia lúpica. S'ha suggerit la seva associació a la presència d'anticossos anti-cardiolipina<sup>60</sup>.
- La neuropatia cranial es pot presentar en forma d'alteracions visuals (defectes), ceguesa, papil·ledema, nistagmus o ptosi. També es pot observar l'aparició de tinnitus o síndrome vertiginós, així com paràlisi facial. A nivell retinià es pot observar una retinopatia que sol ser deguda a la presència de vasculitis, presentant dipòsits cotonosos, hemorràgies o àrees vasculítiques. També s'han descrit anomalies del nervi òptic.
- La neuropatia perifèrica és poc freqüent, incloent poli-neuropatia o mono-neuropatia múltiples motora, sensitiva o sensitiva-motora.

- L'afectació medul·lar en forma de mielitis transversa amb parèsia d'extremitats inferiors, trastorn sensorial, i pèrdua del control d'esfínters s'ha comunicat en algunes ocasions<sup>60</sup>. Malgrat la seva escassa presència entre pacients lúpics, durant la meua trajectòria a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau vaig tenir l'oportunitat d'avaluar, diagnosticar i tractar, conjuntament amb la Dra. Acosta, (experiència personal no publicada) una pacient de 45 anys amb aquesta simptomatologia. La seva resolució, malgrat lenta, va ser positiva amb el tractament immunosupressor pautat. La RMN va permetre localitzar la lesió.
- La psicosi lúpica tant es pot atribuir a activitat del LES (i s'associa a la presència d'anticossos específics, com l'anti-P-ribosomal, tot i que no està clar el seu paper etiopatogènic ni la seva utilitat com a marcador de seguiment<sup>61</sup>), com a l'ús de corticoides (amb la seva retirada milloraria el quadre clínic).
- La síndrome orgànica cerebral és un estat de disfunció mental que condueix al deliri, emocions no controlades, i trastorn de la memòria o concentració. Cal descartar la presència de tòxics, infeccions o trastorns metabòlics, com a causa del mateix. S'ha estudiat en específicament algunes sèries, però donada la dificultat diagnòstica i possiblement en algunes ocasions la seva poca expressiva simptomatologia, és possible que estigui força infra-diagnosticat. De fet, en interessant treball publicat es va trobar que més del 80% de pacients amb LES amb afectació neuro-psiQUIÀTRICA activa i inactiva algun tipus d'alteració neuro-cognitiva, en un 42% dels pacients que mai havien tingut manifestacions neuro-psiQUIÀTRiques, i només en el 17% de pacients amb artritis reumatoide avaluats i al 14% dels controls sans<sup>62</sup>.

V) *Aparell Respiratori [a l'inici: 20%; durant l'evolució: 43%]*

L'afectació de l'aparell respiratori pot ésser variada en quant a la seva localització: tant pot afectar teixit intersticial, com vasos integrants del propi aparell respiratori, o bé pot produir alteracions a la serosa.

- L'afectació de la serosa pleural és la manifestació més freqüent a nivell pulmonar. S'ha establert la seva prevalença entre el 30-60% en algunes sèries<sup>63, 64</sup>, malgrat que en estudis *post-mortem* s'han arribat a detectar

pleuritis i fibrosi pleural entre el 50-83% dels casos<sup>65</sup>. Els símptomes que ens en poden fer sospitar són la presència de dolor pleurític (pleuresia), amb o sense alteració radiològica (vessament pleural), i frec pleural a l'exploració física. Habitualment es tracta d'un vessament pleural d'escassa quantitat, rarament massiu, i bilateral, que conté un exsudat. L'estudi de la presència de cèl·lules LE o bé d'anticossos ANA són suggestius d'aquesta patologia<sup>66</sup>, immuno-complexes, així com de la presència d'anticossos anti-DNA (experiència personal no publicada)<sup>65</sup>.

- L'afectació intersticial pulmonar lúpica és una de les manifestacions més característiques i temudes del LES pulmonar (1-5%), i pot aparèixer de forma aguda o crònica. La forma aguda, anomenada pneumonitis lúpica aguda, clàssicament es manifesta en forma de tos, dispnea, febre, i en algunes ocasions s'acompanya d'hemoptisi. L'observació d'infiltrats pulmonars, generalment amb altres signes d'activitat lúpica acompanyants, a les bases pulmonars acompanyats o no de vessament pleural, en són característics<sup>65</sup>. Porta implícita la necessitat de realitzar el diagnòstic diferencial amb la presència d'una infecció respiratòria, de llarg molt més freqüent en el LES que la pròpia pneumonitis i pràcticament indistingible<sup>67</sup>, precisant les exploracions invasives i no invasives necessàries per a tal efecte (aspirat i rentat bronco-alveolars). Si no es realitza un tractament específic, eficaç i precoç, la mortalitat pot ser de fins al 50%<sup>68</sup>. S'ha associat a la presència d'anticossos anti-RO<sup>69</sup>. Una de les característiques d'aquesta entitat és que acostuma a anar acompanyada d'activitat clínica i/o serològica pròpia del LES, inclús com a primera manifestació del LES en més del 50% dels casos<sup>70</sup>. Com a seqüela pot produir en un elevat percentatge de casos, una pneumònia intersticial crònica.

La forma crònica sol ser d'afectació més difusa a nivell intersticial, acompanyant-se de tos no productiva, dispnea d'esforç, i crepitants basals. Pot ser també una seqüela de la forma aguda de pneumonitis. La seva evolució pot complicar-se en forma de fibrosi i, la principal dificultat recaurà en conèixer si l'afectació és activa o no. L'avaluació es complementa mitjançant les proves funcionals respiratòries, que generalment mostren una afectació en la capacitat de difusió del CO. Amb les troballes a la



tomografia o bé a la fibro-broncoscòpia o a la biòpsia pulmonar si escau, podem també obtenir suficient informació que ens indiqui la presència d'activitat inflamatòria o bé de procés cicatricial amb potencial menor resposta a la teràpia del LES<sup>1, 65</sup>.

En algunes ocasions es pot veure una afectació anomenada pneumònia intersticial limfocítica, que pot simular una afectació neoplàsica limfangítica pulmonar.

S'ha demostrat que la presència d'afectació pulmonar al LES és major mitjançant tomografia axial computeritzada que l'observada per radiologia simple<sup>71</sup>, ja que es poden trobar alteracions intersticials amb aquesta prova d'imatge inclús en aquells pacients amb radiologia simple de tòrax normal. Tanmateix, pot ser secundària a la presència prèvia d'una pneumonitis lúpica aguda, en forma de seqüela<sup>72</sup>.

S'ha associat també a la presència d'anticossos anti-Ro<sup>73</sup>.

Hi ha diferents subtipus d'afectació segons la presència de major o menor proporció d'engruiximent sots-pleural, alteració de l'arquitectura pulmonar, imatges en 'rusc d'abella', opacitats en vidre esmerilat, quists i fibrosi, que es poden observar en la tomografia axial computeritzada (TAC). El subtipus més habitual és la pneumònia intersticial crònica no específica<sup>67</sup>. No són subtipus específics del LES, i també es poden veure en d'altres connectivopaties.

- L'hemorràgia pulmonar és una afectació molt infreqüent però amb una elevada mortalitat (79-90%)<sup>74</sup>, precisant un diagnòstic de sospita precoç. La clínica acostuma a presentar-se en forma de tos, hemoptisi, dispnea sobtada y progressiu destrés respiratori, que mostra un infiltrat alveolar bilateral, descens important de l'hematòcrit i de l'hemoglobina, i aspirat/rentat bronco-alveolars amb restes hemàtiques. El tractament en fases molt inicials de l'evolució permetrà millorar la supervivència d'aquests pacients, tot i que les complicacions poden venir derivades del propi tractament de ventilació, immunosupressor, etcètera<sup>75</sup>. Hi ha tendència a la recidiva, i generalment apareix en pacients ja diagnosticats de LES, i per al diagnòstic, la biòpsia pot demostrar la presència de

capil·laritis amb dipòsits d'hemosiderina i presència de macròfags alveolars<sup>68</sup>.

- El trombo-embolisme pulmonar en el LES sol estar lligat a la presència d'anticossos anti-fosfolípid associat. En un terç dels pacients amb LES podem trobar anticossos anti-fosfolípid<sup>76, 77</sup>, i aquests pacients, juntament amb la presència d'altres factors de risc (anticoncepció oral, tabaquisme, immobilització perllongada, i altres), són en alt risc de desenvolupar un embolisme pulmonar. La clínica més comú és la presència de dolor toràcic localitzat, dispnea sobtada, taquicàrdia, i dessaturació d'oxigen. La gammagrafia de ventilació/perfusió juntament amb l'elevació del Dímer-D en plasma són les exploracions complementàries que més ens poden ajudar al seu diagnòstic. El diagnòstic definitiu es realitza mitjançant angiografia o bé angio-TAC.
- La hipertensió arterial pulmonar associada al LES pot ser indistinta de la forma d'hipertensió arterial pulmonar idiopàtica. La simptomatologia més habitual consta de dispnea en els seus diferents graus depenent del grau d'afectació, o bé cursa de forma asimptomàtica a l'inici. Un murmuri de regurgitació tricúspide a l'exploració física pot ser un signe precoç. La radiologia simple de tòrax sol ser normal, i en el funcionalisme pulmonar apareix un patró restrictiu i lleu hipòxia. S'ha associat a la presència de fenomen de Raynaud i anticossos anti-fosfolípid i anti-endotelina, nivells elevats d'endotelina-1 i disminuïts de tromboxà A2, sobrecàrrega de cavitats cardíques dretes, i l'embaràs<sup>78, 79, 80</sup>. Sol estar disminuïda la capacitat de difusió del CO. La prova de confirmació és el cateterisme cardíac. L'ecocardiografia amb *Power Doppler* també pot ser útil com eina de cribratge si es detecta pressió a l'artèria pulmonar igual o per sobre de 45 mmHg. Les guies de les societats europees de Cardiologia i Pneumologia conclouen que la presència d'una pressió arterial d'artèria pulmonar igual o superior a 25 mmHg mitjançant cateterisme cardíac és diagnòstica d'hipertensió arterial pulmonar<sup>78</sup>.

En algunes ocasions, la causa d'aquesta entitat pot ser la formació de múltiples coàguls intra-pulmonars deguts a la presència d'anticossos anti-fosfolípid, i que pot ser reversible mitjançant anti-coagulació. Altres

possibles causes són la presència de malaltia intersticial pulmonar o hemorràgia pulmonar associada al LES, una disfunció sistòlica ventricular amb o sense cardiopatia isquèmica o endocarditis associades<sup>80</sup>.

- Una altra possibilitat d'afectació pulmonar al LES cal destacar el "síndrome del pulmó encongít". Consisteix en una afectació muscular a nivell diafragmàtic que condiciona episodis de dispnea retallats, sense relació amb l'esforç. Associa la presència d'elevació diafragmàtica i normalitat al parènquima pulmonar a la radiologia simple i un patró restrictiu pulmonar amb volums pulmonars reduïts<sup>1</sup>. Aquesta alteració funcional diafragmàtica possiblement es degui en última instància a la presència d'una fibrosi muscular i a un aprimament de la seva estructura, possiblement secundària a una paràlisi del nervi frènic amb la consegüent disfunció diafragmàtica, que es pot avaluar per neuro-fisiològicament<sup>81</sup>. No té una clara relació amb l'activitat del LES<sup>68</sup> ni és específica, ja que es pot observar en altres connectivopaties.
- Altres entitats com la pneumònia organitzativa criptogènica, la hipoxèmia aguda reversible o alteracions inespecífiques de vies respiratòries també es poden observar.

#### VI) Aparell Cardiovascular [*a l'inici: 13%; durant l'evolució: 28%*]

En quant a l'aparell circulatori, si ens fixem en el cor, les manifestacions que es poden presentar al LES poden involucrar el pericardi, el miocardi, l'endocardi i també l'artèria coronària. L'aparell circulatori, com artèries i venes perifèriques també es poden afectar.

- La pericarditis pot observar-se entre el 17-50% dels casos<sup>65</sup>. Si associa vessament pericàrdic, aquest es podrà confirmar per ecografia, i per tomografia axial computeritzada (amb aquesta última prova també es pot detectar un engruiximent de la membrana pericàrdica). Pot produir clínica de dolor precordial que empitjora en el decúbit, distèrmia, taquicàrdia, dispnea, o bé ser asimptomàtica. De fet, es creu que només el 25% de les pericarditis lúpiques es manifesten clínicament<sup>82</sup>. Recentment s'ha associat a la presència del gen TRAF3IP2, lligat a l'activació de la immunitat innata<sup>83</sup>.

Mitjançant toracocentesi es pot obtenir un exsudat que presentarà les característiques de predomini neutrofilic i proteïnes, així com presència d'anticossos ANA. L'electrocardiograma pot mostrar voltatges baixos i elevacions inespecífiques de segment ST i ona T. Les proves d'imatge com la radiologia, l'ecocardiografia o el TAC en permetran el diagnòstic<sup>84, 85</sup>. El taponament cardíac és molt infreqüent, apareixent en no més del 2% de pacients amb LES i pericarditis<sup>86</sup>, i cal fer el diagnòstic diferencial amb altres causes de pericarditis, molt més habituals, com les causes víriques i infeccioses, urèmiques, traumàtiques, neoplàsiques i post-infart miocardi.

- La miocarditis es pot presentar en forma de trastorns del ritme de conducció, cardiomegàlia sense causa aparent, febrícula, fatigabilitat, molèstia toràcica, o bé insuficiència cardíaca. L'afectació miocàrdica pot donar poca simptomatologia o ser molt inespecífica, detectant-se només per mitjà de proves no invasives com l'ecocardiografia, i mostrant-se silent fins en el 50% dels casos<sup>65</sup>. L'electrocardiograma pot mostrar alteracions inespecífiques a ST i ona T, signes de cardiomegàlia, isquèmia miocàrdica, i als anàlisis sanguinis podem trobar elevació d'enzims musculars com la CPK i la troponina<sup>1</sup>. La disfunció miocàrdica detectable per ecografia d'estrès pot inclús millorar al disminuir l'activitat lúpica<sup>84, 87</sup>, malgrat que no està clara la relació entre aquesta alteració i el LES, ja que en moltes ocasions també s'acompanyen d'afectació a altres nivells de l'aparell cardiovascular com hipertensió arterial, cardiopatia isquèmica, valvulopatia, o insuficiència renal<sup>88</sup>. L'ecocardiografia i la RMN ens poden mostrar la presència d'una hipocinèsia miocàrdica molt suggestiva d'aquesta entitat<sup>89</sup>. Aquesta disfunció es pot observar en fins al 30% de pacients amb LES. En la meitat dels pacients en que s'observa una franca miocarditis (5-10%) es troba també una elevada activitat del LES. Una altra prova que ens pot ajudar és l'SPECT (tomografia computeritzada per emissió de protons). El diagnòstic definitiu es realitza mitjançant la biòpsia endo-miocàrdica, amb dipòsit patològic d'un infiltrat inflamatori amb dipòsits d'immunoglobulines i complement, que ens servirà per diferenciar-lo d'altres causes de dolor centre-toràcic (gastrointestinals, cardíques, arterioscleròtiques, infeccioses). La seva presència s'ha associat a una major

tasa de mortalitat en algunes sèries de seguiment de pacients afectes de LES<sup>90</sup>.

- L'endocarditis generalment és asimptomàtica, i només el 3-4% produeixen alteracions hemodinàmiques<sup>84</sup>. És la manifestació cardíaca més freqüent en el LES (15-75%), si tenim en compte que s'han observat irregularitats i/o vegetacions en fins al 60% de pacients amb LES a través de l'ecocardiografia trans-esofàgica, més sensible que la trans-toràcica (en detecta entre 40-50% dels casos), i s'ha associat a la presència d'anticossos anti-fosfolípid i anti-endoteli<sup>91</sup>. En algunes ocasions poden complicar-se en forma d'embolisme cerebral o sobre-infecció<sup>92 93</sup>. La presència d'una vegetació única o múltiple, estèril, de granulació rosada i d'entre 1-4mm de diàmetre, s'anomena endocarditis de *Libman-Sachs*. La vàlvula més freqüentment afectada és la mitral, malgrat hi pot haver afectació d'altres vàlvules i inclús ser múltiple o combinada<sup>84</sup>.
- La presència de malaltia coronària deguda a vasculitis de les artèries coronàries, o arteritis coronària, és molt difícil de distingir de la malaltia coronària arterioscleròtica en quan a proves complementàries (es pot observar la seva afectació en biòpsies miocàrdiques practicades a determinats pacients). És molt més infreqüent que la causa arterioscleròtica, i sol acompanyar-se de malaltia lúpica activa, al contrari que la causa arterioscleròtica, que sol acompanyar-se de malaltia inactiva. Acostuma a respondre a dosis altes de corticosteroides, malgrat que en ocasions també s'associa a presència d'anticossos antifosfolípid<sup>1, 85</sup>. En l'afectació arterioscleròtica, a més a més dels factors de risc cardiovasculars tradicionals, s'ha observat la presència de malaltia pre-clínica en diferents sèries publicades<sup>82, 94</sup>.
- La hipertensió arterial (HTA) pot estar associada al tractament crònic amb corticosteroides i pot aparèixer fins en un 25% dels pacients amb LES tractats. El mateix pot succeir amb l'arteriosclerosi<sup>1</sup>. En el registre transversal de LES de la Societat Espanyola de Reumatologia, l'estudi RELESSER-T, s'ha detectat la presència d'HTA fins al 29% dels més de 4000 casos de LES dels que consta el registre<sup>95</sup>.

- La tromboflebitis, secundària a trombosi venosa profunda associada a anticossos anti-fosfolípid pot ser una manifestació del LES i que precisa anticoagulació<sup>1</sup>.

#### VII) Sistema Reticuloendotelial [*a l'inici: 7%; durant l'evolució: 12%*]

Hi ha diferents formes d'afectació, i en ocasions pot tenir una presentació ben inespecífica com la presència d'augment d'adenopaties perifèriques coincidint amb altres símptomes d'activitat del LES. Aquestes adenopaties acostumen a ser de característiques benignes, de consistència tova, no doloroses a la pressió i de mida variable. Aquestes adenopaties poden veure modificada la seva mida en fases d'activitat o de remissió de la malaltia, mostrant característiques d'hiperplàsia reactiva a l'estudi d'anatomia patològica. En ocasions s'han observat a nivell latero-cervical conjuntament amb febre i leucopènia compatible amb la presència de síndrome de *Kikuchi-Fujimoto*, que també es pot observar en alguns pacients amb LES<sup>96</sup>. A nivell esplènic podem trobar també alteracions associades al LES, com les lesions 'en pell de ceba' o bé la atròfia esplènica, possiblement resultat d'una saturació del sistema reticuloendotelial deguda a la circulació d'immuno-complexes i posterior dipòsit. El limfoma esplènic també s'ha descrit en algun pacient amb LES<sup>97</sup>.

La fibrosi per arterial també s'ha descrit en pacients amb LES<sup>1</sup>.

#### VIII) Aparell Gastrointestinal [*possiblement inferior al 10%*]

Molta de la simptomatologia gastrointestinal al LES pot ser deguda a l'ús de diferents fàrmacs. Malgrat això, hi ha manifestacions relacionades amb la pròpia presència del LES: enteropatia amb pèrdua de proteïnes, vasculitis mesentèrica, pancreatitis, pseudo-obstrucció intestinal, peritonitis asèptica, d'entre les més freqüents, essent el dolor abdominal agut el símptoma més comú<sup>98,99</sup>. També és cert que molts pacients amb LES manifesten disfàgia,

dispèpsia, nàusees en situacions d'activitat de la malaltia, però sense clara evidència d'afectació del tracte gastrointestinal.

La vasculitis mesentèrica<sup>100</sup> es diagnostica mitjançant una arteriografia. La fibro-colonoscòpia pot evidenciar restes de sagnat rectal, ulceracions colòniques. La perforació intestinal n'és la complicació més temuda, per la qual cosa cal realitzar un procés metodològic acurat per tal de descartar-ne la seva presència. En casos de sospita de vasculitis mesentèrica, la qual, per altra banda, acostuma a associar-se a la presència de vasculitis a altres òrgans. És una manifestació greu, associada a un 50% de mortalitat<sup>101</sup>.

S'han descrit casos també de malaltia inflamatòria intestinal, indistingible de la malaltia inflamatòria intestinal idiopàtica, excepte per la presència de signes d'activitat del LES, de pancreatitis aguda (8%, deguda a alguns tractaments del LES però també descrita associada a la presència d'inflamació dels vasos pancreàtics<sup>102</sup>), i altres formes d'afectació hepàtica (hepatomegàlia, elevació enzims hepàtics, hepatitis crònica, i coexistència d'una cirrosi biliar primària) gairebé sempre associada a signes d'activitat del LES o bé a l'ús de salicilats o antiinflamatoris<sup>103, 104</sup>.

En quant a l'afectació de la peritonitis asèptica o de serosa abdominal, val a dir que en la meua experiència professional durant l'etapa de resident vaig atendre un cas d'una pacient jove amb LES ja diagnosticat que va acudir de forma urgent per un quadre d'abdomen agut. Un cop realitzades les exploracions pertinents es va detectar la presència d'una ascites que va associava la presència d'ANA i DNADs en líquid intra-abdominal (similar al plasmàtic), absència de microorganismes, i que va respondre a tractament amb corticoides.

## IX) Altres manifestacions clíniques

### a. Oftalmològica i Otorrinolaringològica

Fins al 8% de pacients poden presentar afectació de l'artèria de la retina en forma d'inflamació o vasculitis (afectació visual), isquèmia

(associat a anticossos anti-fosfolípid). La neuritis òptica es pot observar també associada a la vasculitis retiniana.

Excepcionalment s'ha descrit la presència d'afectació vestibular autoimmune associada al LES, amb pèrdua d'audició neuro-sensorial i inestabilitat cefàlica.

Les afectacions que inclouen procés inflamatori o autoimmune s'han descrit durant o coincidint amb brots d'activitat lúpica<sup>105, 106, 107</sup>.

#### b. Osteoporosi

L'osteoporosi és una malaltia metabòlica de causa primària o idiopàtica, o bé associada a determinades situacions (menopausa, malalties endocrinològiques i renals, i malalties autoimmunes), que predisposa a un ris de fractura òssia. En el LES s'ha descrit una major prevalença d'osteoporosi que a la població general. Això es considera que pot ser causat per la presència d'una malaltia del teixit connectiu i autoimmune que pot alterar el metabolisme ossi (i també pel possible dèficit de vitamina D associada a l'evitació de l'exposició solar), però també es pot deure als tractaments utilitzats per tractar-la (corticoides, principalment).

Per tant, no es considerarà una afectació estrictament deguda al LES *per se*, però sí és una situació clínica que cal avaluar en tot cas de LES per tal de realitzar el tractament o prevenció oportuns<sup>108</sup>.

#### c. Depressió

En la meua experiència, la síndrome depressiva es pot manifestar de diferent manera. La podríem dividir en dos opcions clíniques, una forma que pot respondre a activitat clínica de la malaltia i una altra forma que respon a una alteració en l'adaptació emocional al patiment d'una malaltia crònica (en aquest cas el LES). La depressió, durant molt temps considerada una possible afectació del LES, ha estat motiu de debat constant pels diferents grups científics. Hi ha



diferents teories psicobiològiques que podrien explicar la seva aparició<sup>109</sup>. Les formes associades a l'activitat del LES a SNC serien els quadres depressius majors, presents generalment en etapes inicials del LES i coincidint amb episodis d'activitat d'aquest. Tanmateix, la presència de determinats anticossos (anti-P-ribosomal, i d'altres auto-anticossos) podria indicar que el mecanisme d'acció autoimmune a nivell de SNC podria ser similar al d'altres manifestacions (per exemple, immuno-complexes i anti-DNAs i nefropatia)<sup>110, 111, 112, 113, 114</sup>. També s'han postulat els corticoides sistèmics com una possible causa d'aquesta manifestació<sup>115</sup>. Hem vist, doncs, que s'ha associat principalment a la possible co-existència de l'auto-anticos P-Ribosomal<sup>116</sup>, però el que és clar, és que la major part de treballs que plantegen una possible relació entre la depressió i una alteració de l'estat psicològic per factors ambientals, estrès, mala adaptació en relació a la malaltia i el seu impacte en la persona, són nombrosos<sup>117, 118, 119, 120</sup>. Sembla que l'aparició de la depressió lligada a aquesta causa o associació, esdevindria al llarg de l'evolució de la malaltia (el registre LUMINA situa en >5 anys d'evolució del LES la possibilitat de desenvolupar una depressió associada)<sup>121</sup>. La forma lligada a l'activitat o el mecanisme autoimmune acostuma a presentar-se en les etapes inicials d'evolució del LES. Si bé la presència d'elevada activitat del LES també s'ha associat a la presència de depressió, però més en la direcció que el dany o activitat de la malaltia generaria major impacte de la mateixa en el pacient<sup>122</sup>.

També és cert que a l'hora de fer el diagnòstic de depressió la variabilitat és molt alta. S'han utilitzat diferents criteris (diagnòstic per Psiquiatria, ús de fàrmacs anti-depressius), múltiples escales (Beck, Hamilton, entre d'altres), i dissenys d'estudis (prospectius, transversals).

Per tant, per tal de poder treure'n clares conclusions davant d'aquesta manifestació fan falta més estudis, que, pel que s'ha descrit

en alguns estudis, podria tenir una prevalença d'entre l'11.5 i el 47%<sup>123, 124</sup>.

Una altra variable que pot jugar un paper en l'aparició de depressió al LES és la presència d'ansietat. Aquesta ha estat avaluada en alguna ocasió, i recentment s'ha associat a la presència de depressió, juntament a una menor edat a l'inici del LES<sup>125</sup>. Aquesta associació podria tenir més relació amb la mala adaptació a l'impacte de la malaltia, que no pas a la presència de major activitat del LES. De totes maneres, hi ha treballs que donen suport a la hipòtesi que una major activitat del LES s'associa a major activitat del LES<sup>126</sup>, malgrat que no diferencien en si és per una major activitat neuropsiquiàtrica o bé per, de nou, una mala adaptació a la presència de la malaltia.

Com a dada addicional, s'ha descrit recentment que els pacients amb LES que presenten nivells elevats de dolor relacionat amb el LES (sense investigar la causa exacta d'aquest dolor), presenten major prevalença d'ansietat, depressió, fatiga i afectació de la qualitat de vida<sup>127</sup>.

I, en darrer terme, i de forma especial i intencionada ja que és l'afectació orgànica principal que motiva el treball d'aquesta Tesi Doctoral:

*X) Sistema Múscul esquelètic [a l'inici: 73%; durant l'evolució: 93%]*

Una de les afectacions més habituals al LES és l'afectació de l'aparell locomotor perifèric i de les diferents parts que el conformen, entenent com a tals els músculs, tendons, ossos i articulacions, i deixant a banda una afectació pròpiament òssia com l'osteoporosi per a un altre capítol (veure apartat X). Les diferents afectacions clíniques que podem trobar són:

L'artràlgia i l'artritis són la forma clínica més freqüent d'afectació de l'aparell locomotor al LES<sup>128</sup>. L'artritis pot presentar un patró de poliartitis simètrica, malgrat també s'han observat patrons asimètrics i mono o oligoartritis en determinats pacients. Si se n'extrau i s'analitza, el líquid intra-articular pot presentar les característiques d'un líquid serós inflamatori, amb presència de cèl·lules LE, ANA i descens de complement. L'estudi histològic de la sinovial mostra un infiltrat inflamatori perivascular i proliferació sinovial i lleu dipòsit fibrinoide en etapes inicials, i a les fases més avançades pot mostrar una major proliferació de cèl·lules sinovials. Les articulacions més afectades són les dels dits de les mans, canells i genolls. En la major part dels casos es tracta d'una afectació que no produeix destrucció articular, ja sigui en forma de deformitats o per artropatia erosiva. De totes maneres, existeix una variant d'afectació articular deformant molt típica del LES que s'anomena artropatia de *Jaccoud*, consistent en una desviació cubital dels dits de les mans, engruiximent de la sinovial a les articulacions interfalàngiques proximals, subluxacions i contractures als dits de les mans<sup>1</sup>. Els pacients que presenten patrons deformants al LES malgrat l'absència d'importants signes inflamatoris o la presència de lleus signes inflamatoris a l'exploració física, suggereix la presència d'algun tipus d'inflamació subjacent que podria produir les esmentades alteracions. La tenosinovitis pot ser una troballa freqüent en fases inicials de la malaltia lúpica, i s'han descrit també ruptures i altres

lesions tendinoses, presentant troballes histològiques, en ocasions, compatibles amb la presència de signes inflamatoris locals. De l'artràlgia, més enllà de l'afectació clínica en forma de la presència d'un dolor articular de característiques inflamatòries, amb major o menor rigidesa, es coneix poc avui dia. De fet, als clínics que avaluem pacients afectes de LES, se'ns fa difícil discernir entre una afectació articular lleu com és l'artràlgia associada al LES i una artràlgia d'una altra causa. L'afectació inflamatòria franca, l'artritis, pot ser molt més evident i oferir menys dubtes a l'exploració física. L'artràlgia inflamatòria, tan comunament atribuïda al LES, és difícil de diferenciar, per anamnesi, d'una artràlgia inflamatòria o de ritme mixta (mecànica i inflamatòria) secundària a un altre procés articular o periarticular. Síntomes que, per altra banda i com veiem a l'encapçalament, poden presentar la gran majoria de pacients amb LES durant la seva evolució. Per tant, tenir eines per a poder diferenciar si aquesta simptomatologia tan subtil és atribuïble o no al LES se'ns fa, als Reumatòlegs especialment, cabdal. Fins i tot, un treball publicat fa uns anys per un grup Turc, destaca que els pacients amb LES amb artràlgia i/o artritis, a més de presentar-se molt freqüentment com a símptoma de debut del LES (fins al 60.3% dels casos s'iniciaren d'aquesta manera), presentaven un cert retard en el diagnòstic<sup>129</sup>. Sigui com sigui, aquest grup va observar que el diagnòstic en aquests pacients amb aquesta forma de debut, predominantment, es retardava, en el 70% dels casos, a més enllà dels tres mesos. Xifres, aquestes, clarament millors que les publicades fins aleshores, com per exemple el retard de 4.1 anys de mitja pel grup de *Wallace* et al entre 1950-1980, i els 2.1 de la cohort europea d'Eurolupus al 1993<sup>50, 130</sup>. Possiblement aquest retard pugui ser atribuïble tant a la escassa presència de signes clínics a l'exploració física, com a l'absència de clars marcadors serològics i d'imatge, malgrat que, globalment, ha millorat significativament en les darreres dècades. Per tant, i per l'observat també en altres estudis, l'artràlgia i/o artritis és una de les manifestacions més prevalent al LES i una de les que cal caracteritzar millor ja que pot permetre millorar el diagnòstic del LES, sobretot en fases molt inicials<sup>131, 132, 133, 134</sup>.

Des del punt de vista diagnòstic, malgrat tot, cada dia es van observant més treballs que demostren la utilitat de l'ecografia articular o de parts toves<sup>135, 136, 137, 138, 139</sup> i d'altres tècniques d'imatge (com la ressonància magnètica nuclear<sup>140</sup>) per a definir si, a nivell articular, un pacient amb LES presenta o no signes d'afectació inflamatòria (sinovitis, vessament articular, tenosinovitis, senyal *Power Doppler*), com ja fa temps que s'utilitza en altres patologies inflamatòries articulares tant al diagnòstic com pel seguiment, com l'artritis reumatoide<sup>141, 142</sup>.

En aquest sentit, desenvolupar nous coneixements en l'ús de tècniques de imatge accessibles que permetin diferenciar correctament diferents subgrups de pacients amb LES (com per exemple els subgrups de pacients que motiven la realització d'aquesta Tesi Doctoral, ja que podrien presentar-se en forma de simptomatologia superposada: pacients amb artràlgia, artro-miàlgies o artritis) és cabdal per a una correcta decisió clínica.

- La fibromiàlgia (FM) és una afectació comú en els pacients amb LES que es caracteritza per la presència de dolor osteo-articular generalitzat, aïllat o associat a les esmentades afectacions múscul-esquelètiques. La seva prevalença no està ben establerta, però es coneix que augmenta a major temps d'evolució de la malaltia<sup>143</sup>, i es pot diferenciar d'altres causes de dolor múscul-esquelètic per la presència de dolor a la pressió dels punts de dolor suggestius d'aquesta entitat a l'exploració física. Les exploracions complementàries d'avaluació de l'aparell locomotor són, per definició, normals. El diagnòstic es basa en l'acurat examen clínic del metge, i descartant totes aquelles causes de dolor múscul-esquelètic que podem observar al LES. No és d'estranyar que en aquests casos, sigui habitual que metges amb menys experiència, facin ús de múltiples exploracions complementàries, en ocasions innecessàries. Es coneix que aquesta afectació complica la percepció de la qualitat de vida i de salut global, empitjorant-ne-les, malgrat no es coneixen amb exactitud els mecanismes pels quals es desenvolupa. Representa un dels grans reptes per al facultatiu que s'enfronta a un pacient amb LES i dolor osteo-articular generalitzat, ja

que el que cal en primer lloc és saber si la simptomatologia pot correspondre a la presència d'un LES actiu. Fins a data d'avui, no és clar si aquesta simptomatologia està íntimament lligada a la patologia del LES *per se*, o bé és una conseqüència del fet de patir una malaltia crònica. Alguns treballs encaminats en la línia de discernir si la fibromiàlgia que apareix al LES depèn de l'activitat de la malaltia o no, indueixen a pensar en que és més una casualitat que una causalitat ja que no s'ha associat fins ara a la presència d'activitat lúpica<sup>124, 144, 145</sup>. Per tant, com succeeix a d'altres malalties, és possible que la fibromiàlgia sigui més prevalent en pacients amb LES, però que no es degui estrictament a una major activitat de la malaltia lúpica. De fet, els diferents estudis publicats suggereixen que la prevalença de la FM al LES podria estar entre el 8 i el 65% dels casos, una variabilitat molt alta que probablement es deu a que les sèries estudiades presenten la següent heterogeneïtat en quant a metodologia: en la seva majoria de forma retrospectiva (excepte un treball prospectiu realitzat a Granada, Espanya), són en grups de pacients petits (87 a 246, i un treball amb 834 pacients amb LES basat en un registre Nacional dels EUA als que se'ls va passar una enquesta), en diferents grups ètnics i poblacionals, per l'ús d'enquestes sense una avaluació clínica acurada, o bé per no utilitzar els mateixos criteris diagnòstics de FM en tots els treballs (*Yanus, ACR'90, enquesta de simptomatologia compatible*)<sup>143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154</sup>. Cal, doncs, més informació sobre aquesta associació i, per tant, obtenir més dades sobre quins són els factors que fan més probable als pacients amb LES desenvolupar clínica de FM. Alguns treballs han suggerit els pacients amb LES que pateixen FM tenen un major risc de presentar, associats, els següents factors: raça Caucàsica, ansietat, depressió, atur, divorci, dismenorrea, trastorns de la son, i obtenció de beneficis socials<sup>155</sup>. Cap treball previ ha demostrat una relació entre la presència d'activitat clínica lúpica i la presència de FM en aquest tipus de pacients.

La correcta avaluació d'aquesta manifestació i ser coneixedor dels factors associats, excloent-la, si així fos, de l'activitat lúpica, permetria al clínic evitar augments innecessaris de medicació immunosupressora o corticosteroides, realització de proves innecessàries, entre d'altres. En

aquesta línia, la realització d'aquesta Tesi Doctoral, permetrà conèixer més profundament aquesta simptomatologia i la seva relació amb l'activitat del LES i altres factors relacionats.

- Osteonecrosi i artritis sèptica són possibles complicacions del tractament o del propi LES que podem observar al llarg de la malaltia. Són molts els factors descrits a la literatura que afavoreixen l'aparició d'una osteonecrosi o una infecció articular, i al LES, com a malaltia potencialment immunosupressora, que pot provocar patologia local de l'aparell locomotor, i que pot precisar l'ús de corticosteroides i altres immunosupressors, és una malaltia en la que es pot observar aquestes complicacions<sup>1</sup>.
- Els pacients amb LES també poden presentar afectació muscular, ja sigui en forma de miàlgia o dolor muscular (associada o no a la presència d'inflamació articular), o bé de miositis (amb major o menor grau de debilitat, i amb evidència histo-patològica d'inflamació muscular, indistingible de l'afectació, per exemple, d'una polimiositis: atròfia muscular, inclusions micro-tubulars, infiltrat inflamatori mononuclear i necrosis de fibres musculars). La miopatia al LES pot estar associada a l'ús de determinats fàrmacs, com els corticosteroides i els anti-malàrics (miopatia vacuolar)<sup>155</sup>.

#### e) Mesures d'avaluació del LES

En una malaltia amb una afectació clínica tan diversa com és el LES, convé tenir eines que ens ajudin, a més del diagnòstic, a avaluar l'estat de la malaltia d'una forma objectiva. Aquestes avaluacions o índexs ens han de permetre definir la gravetat de la malaltia, del brot lúpic, el les complicacions ja aparegudes, etc. D'aquesta manera, amb una monitorització més acurada, les decisions terapèutiques poden veure's en part modificades gràcies a l'ajut d'aquestes eines. I també, i potser tant o més important, podem observar-ne la seva sensibilitat al canvi després de modificar el tractament i de modificar el curs clínic.

A grans trets podem dividir els índexs d'avaluació de la malaltia emprats i aprovats en el LES en funció de la variable que desitgem mesurar en relació al LES: i) l'activitat clínica, ii) la qualitat de vida, iii) la resposta al tractament, iv) el dany acumulat, v) la gravetat i la comorbiditat<sup>156</sup>.

De totes elles, les més utilitzades en la pràctica rutinària són les mesures d'activitat i de dany acumulat, per diferents motius. Per major facilitat i coneixements en la seva aplicació, i per ser mesures més directament relacionades amb la presa de decisions terapèutiques.

Mesures d'avaluació al LES:

##### i) Activitat Clínica

- SLEDAI – (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), aquest és un índex compost de 24 apartats referents a 9 òrgans o aparells per a avaluar les variables que es van considerar per un grup d'experts, que podrien reflectir millor l'activitat del LES per aparells en els darrers 10 dies a l'avaluació clínica. Es va publicar l'any 1992 i és d'ampli ús a la comunitat científica per la seva facilitat i rapidesa d'aplicació (requereix un entrenament relativament ràpid), la seva senzillesa, i la seva acceptable correspondència amb l'activitat del LES. Inclou paràmetres analítics, i



puntua entre 1 i 8 punts cada òrgan afectat, podent donar un resultat entre 0 i 105<sup>157</sup>. Ha estat sotmès a un extens procés de validació<sup>158</sup>. Es considera remissió clínica una puntuació de 0 punts, activitat lleu una puntuació entre 1 i 5 punts, activitat moderada un resultat de 6-10 punts, i activitat greu la que resulta major de 10 punts. Malgrat els seus avantatges, també presenta algunes debilitats, com són una menor exhaustivitat d'informació que altres mesures, com veurem més endavant, no discrimina gravetat segons cada afectació (per exemple, puntua de la mateixa manera la presència de xifres de plaquetopènia de 3.000 /mm<sup>3</sup> com la presència de 90.000 plaquetes/mm<sup>3</sup>), y no diferencia per apartats (és a dir, a una idèntica puntuació total entre avaluacions, aquestes poden correspondre a diferents afectacions orgàniques en cada brot<sup>157</sup>. S'ha definit que una millora significativa equival a la disminució de 6 punts, i un empitjorament significatiu l'augment de 8 punts, respecte l'avaluació prèvia.

En quant a l'afectació múscul-esquelètica a l'SLEDAI, aquesta té un pes prou important, ja que pot aportar puntuacions mitjanament elevades: 4 punts en el cas de la presència d'artritis (a més de 2 localitzacions), i 4 punts en el cas de la presència de miositis (debilitat muscular proximal amb alteració dels nivells de CK/aldolasa i/o biòpsia compatible i/o electromiografia compatible). Per tant, una correcta caracterització dels símptomes múscul-esquelètiques és cabdal per tal de fer una correcta avaluació de l'activitat mitjançant aquest índex.

- BILAG – (*British Isles Lupus Assessment Group Index*), publicat l'any 1988, és un índex complex que avalua l'activitat present en les darreres 4 setmanes, i que precisa d'un suport informàtic per obtenir-ne la puntuació total (BLIPS – *British Lupus Integrated Prospective System*). Cal dir que és un exhaustiu índex per a avaluar els diferents 9 òrgans analitzats, en 97 apartats. Defineix l'activitat de la malaltia en funció de la necessitat que tindrem de modificar-ne el tractament: A 'action', convindria augmentar el tractament de forma intensiva; B 'beware', convindria augmentar el tractament de forma més moderada; C 'calm', activitat lleu que precisa vigilància però no canvis del tractament; D 'discount', sistema afectat en el passat però no

actualment; i E 'no evidence', absència d'activitat en aquest òrgan en el passat i en el present. Tanmateix, totes les avaluacions es mesuren en funció del grau d'activitat (escala numèrica 0-4), i també en funció de la seva evolució respecte al passat (milloria, empitjorament, nou brot). El seu resultat pot variar entre 0 i 108 punts, tenint en compte que les majors puntuacions recauran en els òrgans amb afectacions de tipus A o B<sup>159</sup>. Donada la seva exhaustivitat i l'elevat temps que precisa per a la seva aplicació, tot i ser un índex validat i d'elevada fiabilitat, és menys utilitzat en la pràctica rutinària i més requerit en assaigs clínics<sup>157</sup>. S'ha definit que una millora significativa equival a la disminució de 7 punts, i un empitjorament significatiu l'augment de 8 punts, respecte l'avaluació prèvia.

L'afectació múscul-esquelètica del BILAG es contempla en un apartat propi. La presència de miositis greu (debilitat amb alteracions enzimàtiques) o lleu (miàlgia amb elevació de CK/aldolasa), així com la presència d'artritis greu (dos o més articulacions afectades durant varis dies, amb limitació a la mobilitat significativa, i dificultat per a la realització de les tasques diàries, objectivada pel clínic), moderada-tenosinovitis (una o més articulacions afectades durant varis dies, amb limitació a la mobilitat, objectivada pel clínic), o lleu-artràlgia (artràlgia inflamatòria sense criteris d'artritis greu ni moderada), són contemplades i han de ser avaluades a cada visita clínica.

- L'índex SLAM – *Systemic Lupus Assessment Measure*, publicat al 1989, consta de 24 apartats clínics i 7 analítics, avaluant la intensitat entre 0 i 3, i oscil·lant el resultat final entre 0 i 81 punts. De cada manifestació, n'hauríem de definir la seva absència i presència en forma de caràcter lleu, moderat i greu. Inclou mesures objectives, però també subjectives<sup>160</sup>. S'ha definit que una millora significativa equival a la disminució de 4 punts, i un empitjorament significatiu l'augment de 6 punts, respecte l'avaluació prèvia.

L'afectació múscul-esquelètica a l'SLAM queda separada entre l'afectació Neuromuscular i l'Articular. A la primera hi trobem l'afectació muscular pura, amb possible identificació de miàlgia o miositis: 1-lleu, 2-que limita l'activitat diària, i 3-incapacitant, i s'entén que aquesta miàlgia es deu a

afectació inflamatòria muscular. A la segona quedaria definida l'artràlgia: 1-només artràlgia, 2-inflamació objectiva, 3-limitació funcional.

- L'ECLAM – *European Consensus Lupus Activity Measurement*, donat a conèixer al 1992, inclou 9 manifestacions clíniques i 3 analítiques, donant un resultat final de 0 a 10 punts. No discrimina per gravetat entre les diferents lesions, de forma similar a l'SLEDAI. Sí que avalua en el darrer mes possibles noves aparicions de símptomes, i canvis en símptomes o anàlisis previs<sup>161</sup>. S'ha definit que una millora significativa equival a la disminució de 3 punts, i un empitjorament significatiu l'augment de 4 punts, respecte l'avaluació prèvia.

L'afectació múscul esquelètica queda emparada a l'apartat 2: 1 punt si hi ha la presència d'artritis no erosiva que afecta a 2 o més articulacions que incloguin les mans, o bé si hi ha un empitjorament o una nova localització sense clars signes objectius en 2 o més articulacions. L'afectació muscular pura, apartat 4, també sumaria 2 punts (o 4 si és una manifestació única), si s'observa la presència d'elevació d'enzims musculars i/o electromiografia i/o histologia compatibles.

- Una altra mesura menys utilitzades és el LAI – *Lupus Activity Index*, publicat al 1992, i que inclou 4 apartats clínics i 1 referent al tractament<sup>162</sup>. Malgrat la seva aplicabilitat és senzilla i és sensible al canvi, oscil·lant el seu resultat entre 0 i 3, la seva pràctica no s'ha estès.
- D'alguns d'ells han aparegut actualitzacions que pretenen millorar-ne la fiabilitat: SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K, SLEDAI-AM, BILAG-2004, BILAG 2004-Pregnancy Index, entre d'altres.

## ii) Qualitat de vida

Nota: d'alguns d'ells, dels més específics del LES, no s'han publicat versions validades al castellà fins als darrers anys. En el moment d'inici (disseny i aplicació) de la recollida de variables del present treball no es disposava d'elles.

Les podríem dividir en mesures genèriques, com el SF-36 i l'HAQ, i en mesures específiques, com el SLEQOL i el LupusQOL entre d'altres.

- L'SF-36 (SF-12) o *Short Form-36* és un qüestionari àmpliament utilitzat al LES. Mesura, mitjançant 36 ítems, els dominis de funció física, limitació per problemes físics a la realització d'activitats, salut general, funció social, salut mental, limitació per problemes emocionals a la realització d'activitats, i vitalitat. Ha estat validada en pacients amb LES<sup>163</sup>, i disposa d'una forma més reduïda de només 12 preguntes, més fàcilment aplicable també validada<sup>164</sup>.
- El HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) és una eina molt utilitzada en Reumatologia, validada al LES<sup>165</sup>, i que avalua el grau de discapacitat a l'hora de vestir-se, llevar-se, menjar, caminar, arribar a i agafar objectes i altres activitats.
- El LupusQOL és un índex específic que consta de 8 dominis i 34 ítems (salut física, dolor, planificació d'activitats, relacions íntimes, càrrega per als demés, salut emocional, imatge corporal i fatiga)<sup>166</sup>. Cal un càlcul posterior de la valoració de 0 a 4 punts de cada ítem. És prou curt i pràctic per ser recomanable per al seu ús clínic. El valor d'aquest índex és incloure una valoració de la imatge corporal, quelcom que pot veure's afectat als pacients amb LES<sup>167</sup>. N'existeix una versió validada al castellà.
- El SLEQOL és un altre índex específic que es va desenvolupar al 2005, i avalua 8 dominis per mitjà de 40 ítems que puntuen de 0 a 7 punts. Malgrat ser una eina fiable, vàlida i sensible al canvi en pacients amb LES, ha demostrat una escassa correlació amb SF-36 i, alhora, amb els índexs d'activitat i dany acumulat<sup>168</sup>. No en consta una versió al castellà.

### iii) Resposta al tractament

- L'SRI (*Systemic lupus erythematosus Responder Index*) és un índex de resposta definit per la presència de: reducció de 4 punts o més al SELENA-SLEDAI, absència de nou BILAG A o de més d'un BILAG B, i absència d'un empitjorament major o igual a 0.3 a l'avaluació visual analògica del metge (*PGA-Physician Global Assessment*)<sup>169</sup>.

iv) Dany acumulat

- L'índex SLICC/ACR DI es va desenvolupar al 1996 pel grup SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*)<sup>170</sup>. Avaluava canvis irreversibles a 12 dominis i puntuava amb un punt cadascun d'ells (excepte la insuficiència renal terminal, que puntuava 3). D'alguns se'n pot registrar la presència de diferents episodis de la mateixa afectació si els separen 6 mesos com a mínim (com per exemple, 2 punts davant la presència de diferents accidents vasculars cerebrals). La puntuació oscil·la entre 0 i 45 punts, i al ser canvis irreversibles, la puntuació mai disminueix. Ha demostrat una alta fiabilitat i reproductibilitat a l'hora de validar el dany acumulat al LES.

Dins les manifestacions múscul-esquelètiques, la presència d'atròfia muscular o debilitat, l'artritis deformant o erosiva, l'osteoporosi amb fractura associada, la necrosi avascular, l'osteomielitis, i la ruptura tendinosa estan incloses. (totes puntuen 1, excepte diferents episodis de necrosi avascular, que sumarien 2 punts).

## f) Tractament

L'objectiu del tractament al LES és la resposta clínica complerta, és a dir, la absència d'activitat clínica demostrable, a més del control de les manifestacions actives, l'aparició de nous brots i/o noves lesions, i el desenvolupament de lesions irreversibles. El tractament del LES es basa, principalment, amb els tractaments anti-inflamatoris no esteroïdals (AINE), l'àcid acetil salicílic, els glucocorticoides, els antipalúdics, els immunosupressors, i les teràpies biològiques. Quan sigui possible, també es tindrà en compte intentar disminuir la dosi i/o retirar tota la medicació que el pacient estigui prenent que permeti al mateix temps la reaparició de símptomes del LES o la reactivació de la malaltia. Abans de la instauració de qualsevol tractament immunosupressor també s'hauran de tenir en compte les particularitats i avaluacions pròpies de cadascun d'ells (descartar la presència d'una infecció activa, interaccions farmacològiques, grau de comprensió i educació sanitària, assegurar-ne el compliment).

Del tipus de manifestació orgànica i la gravetat de la mateixa, i l'experiència del clínic a l'hora d'avaluar i tractar pacients amb LES, dependrà el tipus de tractament seleccionat. Malgrat no hi ha uns algoritmes terapèutics universals i no tots els medicaments utilitzats al LES disposen d'indicació sota fitxa tècnica, sí hi ha una sèrie de mesures i fàrmacs que es consideren recomanables en diferents escenaris. Basant-nos en el darrer consens de la *Sociedad Española de Reumatología* per a l'ús de teràpies biològiques al LES, podríem definir que el tractament del LES variarà en les següents situacions o afectacions orgàniques<sup>171</sup>. El LES pot produir diferents tipus de manifestacions de les que al seu temps dividirem en lleus, moderades o greus:

- Lleus, les que podent afectar a la qualitat de vida no suposen un risc vital per al pacient, que generalment tractarem amb AINE i antipalúdics. Entre elles hi trobem: fatiga, febrícula, artràlgies o artritis intermitent, afectació cutània, serositis lleu.

- Moderades, les que no comporten risc vital però poden conduir a símptomes o seqüeles importants a determinats òrgans, que tractarem amb dosis baixes de glucocorticoides (<0.125 mg/kg/d) i/o immunosupressors com metotrexate, azatioprina, leflunomida i anti-calcineurínics, i teràpies biològiques si es demostra refractarietat als tractaments mencionats. En destaquem: artritis persistent/deformant/erosiva, lesions cutànies greus/extenses/desfigurants, serositis moderada, trombocitopènia moderada.
- Greus, definides com les que poden comportar risc vital per al pacient o que afecten a un òrgan major, amb potencial producció de dany crònic i disfunció orgànica greu, que tractarem amb dosis altes de glucocorticoides, micofenolat de mofetil, ciclofosfamida, i teràpies biològiques si es demostra refractarietat als tractaments mencionats. Entre elles hi trobem: afectació renal, principalment glomerulonefritis tipus III o IV i microangiopatia trombòtica, manifestacions neuro-psiquiàtriques greus, afectació pulmonar, manifestacions cardíagues i vasculars greus, afectació cutània molt greu, i citopènies greus.

Basant-nos en el darrer consens de la *Sociedad Española de Reumatología* per a l'ús de teràpies biològiques al LES, podríem definir que el tractament del LES variarà en les següents situacions o afectacions orgàniques<sup>172</sup>. Aquest grup d'experts també en destaca la necessitat de revisar i modificar el tractament si, en les situacions abans esmentades, el pacient no evoluciona favorablement i, per tant, presenta refractarietat.

Concretament en l'apartat múscul-esquelètic, el document destaca que podríem valorar la necessitat de canviar de teràpia si el pacient no respon a anti-palúdics, AINE, dosis baixes de glucocorticoides, o metotrexate (fins a 25 mg/setmana) durant 2-3 mesos.

Cal dir que, per a aquesta afectació, com en d'altres, no hi ha una eina d'elecció per a l'avaluació del pacient amb afectació articular inflamatòria. La definició de refractarietat a nivell osteo-articular, a dia d'avui, es basa en

l'anamnesi i l'exploració física, que són les eines que ens donaran la informació per a definir si un malalt respon o no a un tractament concret.

De totes maneres, i com hem vist prèviament a l'apartat Manifestacions Clíniques, sembla que algunes tècniques d'imatge, entre elles l'ecografia articular, podrien ajudar a definir 'activitat inflamatòria múscul-esquelètica' en pacients amb LES amb símptomes osteo-articulars i, per tant, ajudar a seleccionar una millor teràpia, de forma individualitzada, per a cada pacient.



## g) Pronòstic

A les darreres cinc dècades, el pronòstic del LES ha evolucionat molt favorablement, gràcies als avenços en la comprensió de l'etiologia, la utilització més òptima i racional dels tractaments ja existents i d'alguns de nova aparició, principalment corticosteroides i immunosupressors, i les mesures d'avaluació. Les tasses de supervivència a cinc anys han millorat des de les descrites als anys 1950, al voltant del 50%, fins a les més properes a 1990, del voltant del 90%<sup>130, 172</sup>. Les causes principals de mortalitat dels pacients amb LES podrien dividir-se entre les pròpiament lligades a la malaltia de base (malaltia activa, vasculitis de sistema nerviós central, perforació intestinal, sagnat, fallida orgànica terminal renal, cardíaca o pulmonar), les lligades al tractament (infeccions fulminants associades a la immunosupressió, úlcera pèptica o perforació), i les relacionades a causes desconegudes.

Hi ha alguns determinants de pitjor pronòstic com són els relacionats amb la raça del pacient amb LES (la raça afro-americana, principalment), el sexe femení (encara que no es confirma aquesta dada en tots els treballs en relació a aquest aspecte), l'edat d'inici (el debut de la malaltia en edats més joves podria empitjorar-ne el pronòstic), l'estatus socio-econòmic (un major nivell educatiu i una millor condició socio-econòmica són determinants de millor pronòstic), i l'aparició de determinades afectacions orgàniques associades al LES (sistema nerviós central; nefropatia – en especial la tipus IV - amb o sense dislipèmia i hipertensió arterial associades; coexistència de síndrome anti-fosfolípid; i d'altres com l'anèmia, la trombopènia, l'afectació pulmonar i miocàrdica, la persistent presència d'activitat de la malaltia mitjançant índexs d'activitat, i una major puntuació del dany acumulat durant el primer any des del diagnòstic)<sup>130, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179</sup>.

Si ens centrem en el pronòstic de l'afectació múscul-esquelètica, trobarem dades que reclamen la nostra atenció:

- Els pacients amb clínica d'artro-miàlgies generalitzades (fibromiàlgia), és conegut que presenten pitjors puntuacions en les escales de qualitat de vida i percepció de salut, malgrat no estar clar si aquesta manifestació es deu a una major presència d'activitat de la malaltia o bé a l'aparició d'altres manifestacions del LES. De fet, l'aparició d'aquesta manifestació sembla que va lligada a la presència de major temps d'evolució del LES i a una absència de signes suggestius d'activitat lúpica<sup>143</sup>.

- Els pacients amb afectació articular (artritis) generalment es presenten en forma d'artropatia no erosiva i no deformant. En alguns pacients, es pot desenvolupar una artropatia erosiva que pot conduir a una deformitat articular i a una pèrdua de funcionalitat permanents<sup>1</sup>. Així doncs, el tractament d'aquesta última manifestació ha de ser molt acurat per tal d'evitar futures discapacitats. En els casos d'afectació no deformant, el tractament ha d'intentar solucionar la discapacitat que produeixen la intensa inflamació i dolor articular. Hi ha una sèrie de pacients que també manifesten dolor articular, artràlgia, però no presenten clars signes inflamatoris a l'exploració física. Aquests, tradicionalment, són pacients que es considera que presenten activitat lúpica, però de caràcter menor, malgrat no es coneixen les causes d'aquesta manifestació. No s'han publicat prèviament treballs científics avaluant si aquests pacients presenten o no alteracions estructurals mitjançant tècniques d'imatge més acurades, ni si presenten alteracions o discapacitats a llarg termini.

A més a més, els pacients que debuten en forma de artràlgia i/o artritis, presenten un retard diagnòstic en comparació amb altres manifestacions predominants al debut, com l'afectació cutània<sup>129</sup>. Per tant, podríem esperar un pitjor pronòstic en aquest subgrup de pacients, donat el retard diagnòstic que, com és ben sabut, afavoreix un pitjor desenllaç a llarg termini.

## 2. Hipòtesi i justificació del treball

## Hipòtesi i justificació del treball

La primera hipòtesi neix arrel de la percepció de que el pacient amb LES que manifesta clínica compatible amb fibromiàlgia (FM) no acostuma a presentar activitat del LES, i, en canvi, sí manifesta símptomes d'ansietat i o depressió amb major freqüència. S'ha descrit prèviament aquesta possible associació, però no s'ha publicat fins la data un estudi en que s'avalués població de la nostra àrea. És cert que, malgrat que es coneix que determinades malalties cròniques presenten una elevada prevalença de FM, com per exemple el síndrome de Sjögren<sup>180</sup>, l'artritis reumatoide<sup>181</sup> o el propi LES<sup>150</sup>, no és tant clar que l'activitat *per se* d'aquestes malalties en sigui la causant. Coneixent, a més a més, que l'ansietat i la depressió són trastorns reconeguts que s'associen a la presència de FM, podrien aquestes tenir més relació amb la presència de FM que el propi LES<sup>143</sup>. La presència de FM ha esdevingut un clar marcador de pitjor qualitat de vida en els pacients amb LES<sup>182</sup>. Amb tot l'exposat prèviament, en un pacient amb LES i amb la presència de FM podríem plantejar que no cal sospitar la presència d'una major activitat lúpica? Que els símptomes, doncs, no són deguts al LES *per se*? Que no precisa intensificar el tractament del LES?

Així doncs, vam voler estudiar i demostrar que els pacients amb LES que presenten artro-miàlgies generalitzades compatibles amb el diagnòstic de FM presenten alhora criteris clínics d'alteracions de l'estat d'ànim compatibles amb ansietat i depressió, independentment de l'activitat lúpica.

La segona hipòtesi neix en la necessitat d'augmentar i millorar el coneixement d'una sèrie de pacients que manifesten dolor articular, inflamatori, generalment a mans, força freqüent, i que no es troben signes inflamatoris a l'exploració física que justifiquin el símptoma. En el dia a dia de la nostra pràctica diària atenent pacients amb LES, se'ns planteja el dubte en quant a la decisió terapèutica a prendre amb aquest tipus de pacients. Per això, i amb l'evidència pròpia<sup>139</sup> i d'altres grups de treball de la presència d'alteracions ecogràfiques articulars en pacients amb LES<sup>135, 136, 137, 138, 140</sup> vam creure que podia ser una eina que ens ajudaria a avançar en el coneixement de l'afectació articular del LES. A més a més, l'ecografia pot ser una eina accessible, innòcua, econòmica i reproduïble per a l'avaluació articular dels

pacients amb LES. Avui dia coneixem que l'artritis reumatoide pot presentar un grau menor d'afectació inflamatòria o activitat que no es presenta amb marcada clínica o simptomatologia, però sí apareix a nivell ecogràfic, i que pot predir l'aparició de lesions estructurals cròniques, indistingibles de la sinovitis o artritis crònica<sup>183</sup>.

Amb tot l'exposat prèviament, la presència de dolor articular inflamatori en pacients amb LES podria ser deguda a algun tipus d'inflamació articular lleu? Si és així, es podria plantejar que cal intensificar el tractament del LES en aquests pacients? Podríem imaginar una situació similar al que succeeix en artritis reumatoide, malaltia en la que, en el cas d'existir signes d'inflamació persistents a nivell ecogràfic són tributaris de major control clínic i, en ocasions, d'intensificació del tractament de fons?

Així doncs, la nostra hipòtesi és demostrar que els pacients amb LES que presenten artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans i canells presenten alteracions ecogràfiques que podrien suggerir activitat inflamatòria articular o periarticular possiblement degudes a un baix grau d'activitat lúpica.

### 3. Objectius

## **Objectius**

- 3.1 Establir la prevalença de clínica compatible amb fibromiàlgia, clínica suggestiva d'ansietat i de depressió en els pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic en una àrea de població concreta del nostre medi, i avaluar la percepció de qualitat de vida d'aquests pacients.
- 3.2 Establir la relació entre la presència d'artro-miàlgies generalitzades compatibles amb fibromiàlgia en el Lupus Eritematós Sistèmic, i la coexistència de símptomes suggestius de trastorn de l'estat d'ànim com són l'ansietat i la depressió.
- 3.3 Demostrar l'absència de relació entre la presència d'artro-miàlgies generalitzades compatibles amb fibromiàlgia en el Lupus Eritematós Sistèmic i l'activitat de la malaltia.
- 3.4 Establir la relació entre la presència d'artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans en els pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic i la presència d'alteracions inflamatòries articulars i periarticulars específiques a nivell ecogràfic.
- 3.5 Descriure les troballes articulars i periarticulars a nivell ecogràfic en pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic que presenten artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans en els pacients.
- 3.6 Demostrar l'associació entre la presència d'alteracions ecogràfiques específiques i l'activitat de la malaltia de base en pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic que presenten artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans.
- 3.7 Avaluar la percepció de qualitat de vida en pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic que presenten artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans.

## 4. Metodologia



## **Metodologia**

La metodologia d'aquesta Tesi Doctoral està basada en la utilitzada en dos treballs separats i diferenciats en quant a la seva definició, però comparteixen la major part de la metodologia (població d'estudi, disseny, anàlisi estadístic), entre d'altres.

Exposaré a continuació la metodologia comú per a ambdós estudis, i posteriorment, apartat Resultats, es presenten les publicacions dels dos treballs originals, on es pot revisar la metodologia específica de cada treball.

### *4.1 Població d'estudi*

La població d'estudi consisteix en una sèrie de pacients amb LES procedents de la cohort d'estudi del Servei de Reumatologia de l'Hospital del Mar-Parc de Salut Mar-IMAS i, més concretament, de la consulta monogràfica de LES del Professor Jordi Carbonell i Abelló. Des de 2004-2005 s'inicia l'atenció especialitzada en consulta monogràfica en aquest Servei. En qualitat de co-investigador iniciem un procés de disseny i protocol·lització de les visites clíniques per tal de fer-ne els estudis pertinents, sota acceptació dels pacients. Aquest centre és referència d'una àrea de 250.000 habitants de la ciutat de Barcelona (Catalunya). Es tracta d'una cohort de pacients ben definida i controlada, major d'edat (18 anys), i que compleixen quatre o més criteris ACR diagnòstics de LES<sup>184</sup>.

Els criteris d'inclusió van dependre de la motivació de cada treball i que podríem resumir així:

Treball 1) pacients atesos de forma consecutiva a la consulta monogràfica de LES i amb avaluació específica per la presència de clínica compatible amb fibromiàlgia a la visita d'estudi i que van atorgar el consentiment per a participar a l'estudi.

Treball 2) pacients atesos de forma consecutiva a la consulta monogràfica de LES i amb avaluació específica per la presència de clínica compatible d'artràlgia inflamatòria a canells i dits de les mans, d'almenys dos setmanes de duració en

relació a la visita d'estudi i que van atorgar el consentiment per a participar a l'estudi.

Els criteris d'exclusió generals van ser: pacients amb sospita de LES que no complien quatre o més criteris ACR diagnòstics de LES; pacients amb alteracions neuro-cognitives o neuro-psiquiàtriques que dificultessin la interpretació i realització de les mesures d'avaluació (qüestionaris).

#### *4.2 Disseny i mesures principals*

Ambdós treballs han estat dissenyats per recollir informació de forma transversal, en un moment determinat del seguiment de cada pacient, i recollint informació de forma retrospectiva a partir dels historials mèdics de cadascun d'ells (dades sociodemogràfiques, clíniques i serològiques). En el moment de la visita d'estudi, es va informar als pacients de l'existència del mateix, i se'ls va demanar que realitzessin les pertinents avaluacions clíniques (qüestionaris d'avaluació específics, veure paràgraf 4.3). En l'estudi de l'avaluació de la presència de fibromiàlgia, aquesta avaluació específica es va realitzar en el moment de la visita d'estudi. La valoració de la presència de fibromiàlgia es feia per mi mateix una vegada finalitzada la visita clínica rutinària. En el cas de l'estudi ecogràfic, una vegada demostrada la presència de dolor articular sense signes inflamatoris a l'exploració física realitzades per mi mateix, es sol·licita l'ecografia articular en la visita d'estudi. Posteriorment, i una vegada el pacient va atorgar el seu consentiment, l'avaluació ecogràfica es va realitzar al mateix Servei de Reumatologia per un Reumatòleg expert i cec per a la presència d'artràlgia de mans i canells, normalment entre 1 i 3 setmanes posteriors a la visita, segons disponibilitat. Les articulacions i zones avaluades (bilateralment) foren: articulacions radi-carpiana, metacarp-falàngiques, interfalàngiques proximals, compartiments tendinosos extensors de carp i dits de les mans, i compartiments flexors dels dits de les mans.

Les variables serològiques acceptades per a incloure a l'estudi varen ser les corresponents a l'avaluació (anàlisi de sang i orina) més recent i propera a la visita

d'estudi, que es realitzaven periòdicament durant el seu seguiment rutinari a la consulta monogràfica de LES.

Els propòsits de l'estudi complien els requisits ètics de la bona praxis de Helsinki, i van ser aprovats per les autoritats locals.

#### 4.3 Eines específiques utilitzades

Enumeraré a continuació les variables i eines utilitzades per a la realització de l'avaluació clínica, d'activitat i de qualitat de vida comunes per als dos estudis.

Vàrem decidir utilitzar les variables i eines d'avaluació següents, totes elles aprovades, traduïdes i validades per al seu ús en pacients amb LES:

- Variables sociodemogràfiques i clíniques: edat, temps de duració del LES, gènere.
- Variables serològiques: anticossos anti-DNAcs, anticossos anti-coagulant lúpic i anti-cardiolipina, complement C3, C4 i CH50, velocitat de sedimentació globular, proteïna C reactiva.
- Eines de mesura de l'activitat lúpica: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*
- Eines pròpies d'avaluació de la simptomatologia a estudi a cada treball: exploració física orientada.
- Eines d'avaluació de discapacitat funcional: *Modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ)*<sup>185</sup>.
- Eines d'avaluació de qualitat de vida física i mental: versió reduïda de dotze preguntes del *Short-Form-36*<sup>165, 186, 187</sup>.

Per a la resta d'avaluacions específiques em remeto a l'apartat Resultats on es poden revisar la resta d'eines específiques utilitzades en particular a cada estudi.

#### 4.4 Anàlisi estadístic

En cada treball es van fer els pertinents anàlisis descriptius de la població d'estudi, característiques sociodemogràfiques, clíniques i serològiques basals. En quant a l'anàlisi estadístic aquest va basar-se en la comparació de variables qualitatives

mitjançant la prova de  $\text{Chi}^2$  de *Pearson* i la prova exacta de Fisher, segons indicat. La prova de t-Student es va emprar per variables quantitatives, i la prova *U-Mann-Whitney* es va aplicar en cas d'absència de distribució normal i per a comparació de grups. El grau de significança estadística va ser d' $\alpha \leq 0.05$ .

L'anàlisi estadístic es va realitzar mitjançant el programa SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## 5. Resultats

## **Resultats**

Els resultats de l'estudi de les hipòtesis anteriorment esmentades, han esdevingut en dos publicacions científiques.

Donat, doncs, que els resultats d'aquesta Tesi Doctoral es basen en aquests dos articles publicats, s'exposaran a continuació els dos treballs publicats en el seu format original.

Posteriorment, a l'apartat 6, es desenvoluparà el contingut dels treballs i se n'exposarà la pertinent discussió.

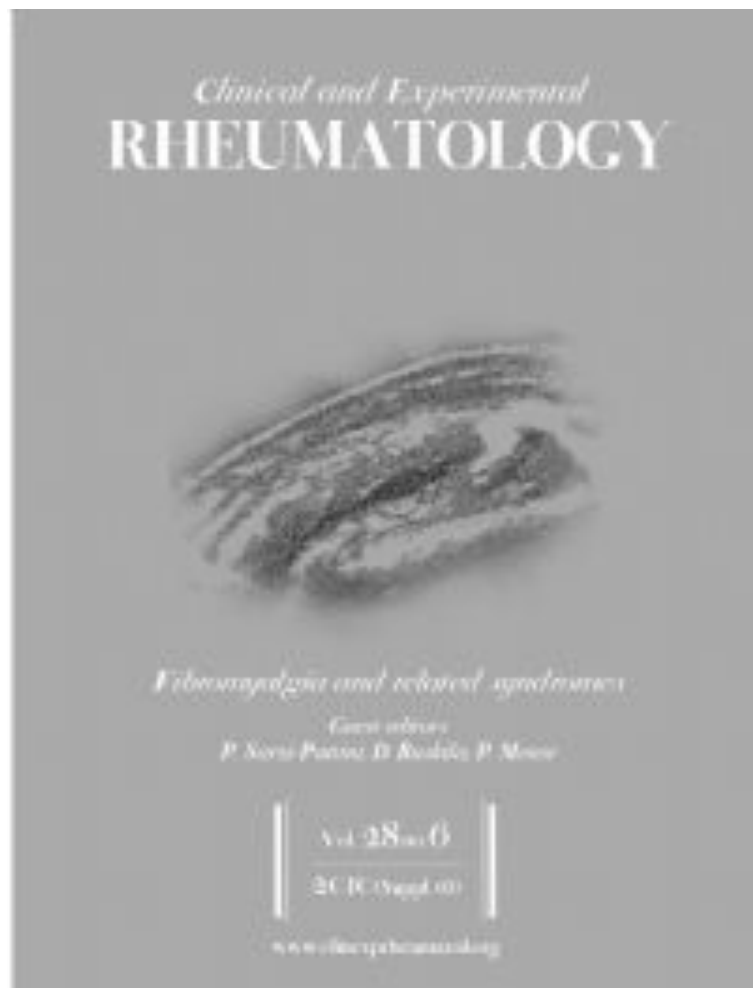
5.1 Presència d'Artro-miàlgies Generalitzades en el Lupus Eritematos Sistèmic: factors associats, i la seva relació amb l'activitat de la malaltia inflamatòria.

Títol Publicació:

*Association between fibromyalgia and psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus.*

Revista Científica:

*Clinical Experimental Rheumatology, 2010: S22-26.*



---

# Association between fibromyalgia and psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus

---

V. Torrente-Segarra<sup>1</sup>, J. Carbonell Abelló<sup>1</sup>, S. Castro Oreiro<sup>1</sup>, J.M. Manresa Domínguez<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Hospital del Mar – IMAS (Institut Municipal d'Assistència Sanitària), Barcelona, and Universitat Autònoma de Barcelona (UAB);

<sup>2</sup>Assessorament Metodològic en Investigació Biomèdica (AMIB), Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

Vicente Torrente-Segarra, MD  
Jordi Carbonell Abelló, MD  
Sonia Castro Oreiro, MD  
Josep M. Manresa Domínguez, PhD

Please address correspondence and reprint requests to:

Dr. Vicente Torrente-Segarra,  
Hospital del Mar – IMAS,  
Passeig Marítim 23,  
08003 Barcelona, Spain.

E-mail: vtorrente@santpau.es

Received on September 21, 2009; accepted in revised form on December 4, 2009.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2010.

**Key words:** Systemic lupus erythematosus, fibromyalgia, anxiety; depression; health status.

## ABSTRACT

**Objectives.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that may affect many organs, with musculoskeletal symptoms being the most common. Fibromyalgia (FM) is frequent in SLE patients. Psychiatric disorders such as anxiety and depression are also present in many SLE patients. The aim of our study is to determine the relationship between FM and psychiatric symptoms (PS), both anxious (AS) and depressive (DS), and its impact on health status in SLE patients.

**Methods.** In a total of 84 SLE patients we studied the presence of both FM and PS using specific questionnaires (Hamilton). We also evaluated health status and SLE disease activity by both the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) and serological markers. Patients performed the Short Form 12 (SF-12) questionnaire as a quality of life measure. Qualitative variables were compared using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test, and Student's t-test was used for quantitative variables. The Mann-Whitney U-test was applied if a normal distribution was not observed.

**Results.** Thirty patients were diagnosed with FM (35.7%), 16 had clinical signs DS (19%) and 30 had clinical signs AS (35.7%). We found a statistically significant association between FM and AS ( $p<0.001$ ), and between FM and DS ( $p<0.001$ ). Higher SF-12 physical component and mental component scores were observed in FM group compared to non-FM group ( $p<0.001$ ). We have not found any associations between SLE activity and FM and PS.

**Conclusion.** There is a high prevalence of FM in SLE patients, and a strong association with DS and AS. FM contributes to worsening health status in SLE patients. SLE activity has little or no impact either on psychiatric symptoms or FM.

## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can affect many body tissues and organs, most commonly the skin, kidney and locomotor apparatus. It is characterised by flares that affect different parts of the body to varying degrees. Most patients present fatigue and musculoskeletal symptoms (1). It is often difficult to establish a direct relationship between symptoms and disease activity (2). SLE patients show a high prevalence of fibromyalgia (FM) though rates vary considerably from one study to another (13% (3), 22–45% (4), 8.2% (5)). The main clinical features of FM are generalised pain and pain hypersensitivity (American College of Rheumatology criteria). No significant differences have been reported between SLE patients with FM and those without this condition in terms of sociodemographic characteristics, previous or concomitant SLE treatment, or severity of SLE, although FM appears to be more common in Caucasian patients and in the lower social strata. In addition, prevalence of FM increases with the duration of SLE (3). Patients with SLE are more likely to develop psychiatric disorders than the general population, with reports showing an incidence of up to a quarter of patients (6, 7). Psychiatric disorders can also be observed in patients with isolated FM, and an incidence of depression of more than 70% has been described (8, 9). The prevalence of psychiatric disorders in SLE patients is remarkable, like in other chronic diseases such as rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, which may have increased psychiatric disorders prevalence. Some studies have found depression in up to 44% of such SLE patients (10–12). Our hypothesis is that psychiatric symptoms (PS) might predispose to FM in patients with SLE. We also con-

Competing interests: none declared.



sider that the presence of PS and/or FM in patients with SLE could have a direct influence on quality of life, independently of the activity of the underlying disease. The study aimed to: 1) determine the prevalence of FM, anxiety symptoms (AS) and depression symptoms (DS) in a cohort of patients with SLE; 2) establish an association between these conditions; 3) establish their relationship with the activity of the disease; 4) determine the extent to which the presence of these disorders can affect quality of life.

#### Patients and methods

##### Study sample

The sample in this study consisted of 84 consecutive SLE patients (n=84) treated between May 2005 and May 2007 at the outpatient clinic of the Rheumatology Service at the Hospital Universitari del Mar-IMAS, Barcelona, Spain. This centre is a specialised tertiary care hospital with a catchment area of 250,000 inhabitants. The inclusion criteria were age over 18 and diagnosis of SLE according to the criteria established by the American College of Rheumatology (ACR) (13). Patients were excluded from the study if they had cognitive deterioration and/or neuropsychiatric symptoms of SLE that could affect the interpretation of the self-questionnaires, or if they could not complete the questionnaires due to visual impairment.

##### Evaluation of the presence of fibromyalgia (FM)

FM was evaluated (according to the ACR 1990 criteria (ACR'90)) in all patients by the same researcher (VT) by means of digital palpation at each of the tender point sites defined by ACR'90, using the thumb of the dominant hand and applying a pressure of 4-kg/cm<sup>2</sup>, with the patient being asked to indicate whether any pain was felt (14). Patients were also required to have a six-month history of widespread musculoskeletal pain, with or without concurrent fatigue and sleep disorder (15). Patients completed the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) during the visit to determine the degree of severity of FM, obtaining a final score between

0 and 100 following adjustment by the required mathematical operations (16). According to Bennet, the condition is considered to be severe for scores over 70 (17).

##### Evaluation of psychiatric symptoms (PS)

Features of AS and DS were evaluated using the Spanish versions of the Hamilton Anxiety Scale and Hamilton Depression Scale, respectively (18, 19). The two scales consist of a series of questions designed to measure the severity of symptoms (Anxiety: 14 items (score: 0 to 4); Depression: 17 items (score: 0 to 2 or 4)). A patient's condition is considered pathological or indicative of pathological features for total scores of >14. The anxiety and depression tests were performed by the same researcher at each visit (VT).

##### Evaluation of the clinical activity of SLE

SLE activity was measured according to the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (20), which identifies 24 potentially reversible organ dysfunctions divided into 9 groups (central nervous system, vascular system, renal system, musculoskeletal system, serosa, skin, immune system, haematological system, and constitutional symptoms) over the last ten days. The final score ranges from 0 to a maximum of 105, and disease activity is considered to be relevant for all final scores equal to or greater than 5 (SLEDAI  $\geq 5$ : clinical activity; SLEDAI <5: no clinical activity). The SLEDAI was performed by same researcher (VT) at each visit. The alteration of several biological parameters considered to be indicators of SLE activity according to values established by the reference laboratory at the study hospital was also evaluated: erythrocyte sedimentation rate (ESR) (>20mm/h), C-reactive protein (CRP) (>0.8mg/dL), anti-dsDNA antibodies positivity (anti-dsDNA-Abs) (>40UI/ml), complement C3 (C3) (<90mg/dl), complement C4 (C4) (<10 mg/dL), complement CH50 (CH50) (<35UI/ml), anticardiolipin antibodies (aCL) positivity (-IgG >15GPL, IgM

>11MPL), lupus anticoagulant (LA) positivity (positive/negative) (21).

##### Evaluation of health status/quality of life and functional disability

Health status was determined from the Short Form-12 (SF-12) quality-of-life questionnaire, a shortened version of the Short Form-36, which is a widely accepted diagnostic tool for evaluating the state of health in patients with SLE (22, 23). SF-12 is a self-evaluation test with 12 questions designed to evaluate a patient's physical and mental well-being. Statistical analysis in this case required a Spanish control population and the statistical method used had been validated for the Spanish population (24, 25).

Health status was also determined by completing the Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) (26), a self-report that measures the difficulty faced by patients in carrying out everyday tasks in 8 different areas (dressing, rising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and common activities). The final score ranged from 0 to 3. The HAQ was originally created to evaluate patients with rheumatoid arthritis, but it has also been used in studies of patients with SLE showing good reproducibility and validity and a good correlation with psychosocial factors (27). For the purpose of the present study the Spanish modified version was used (mHAQ).

##### Statistical analysis

Results for the qualitative variables are expressed as percentages and absolute frequencies and results for the quantitative variables as means and standard deviations or as medians and quartiles 1-3 if a normal distribution was not observed. Comparison of qualitative variables was performed using Pearson's chi-square test and Fisher's exact test when appropriate. The Student's *t*-test was used for quantitative variables and the Mann-Whitney U-test was applied if a normal distribution was not observed. The significance level was  $\alpha \leq 0.05$ . Data were analysed using the SPSS package for Windows (version 12.0).

#### Results

The 84 patients evaluated (81/95.2%

women; 85.7% Caucasian, 8.3% South-American, 3.6% East Asian, 1.2% West Asian) had an average age of 43.2 (16.6 SD) years and average disease duration of 6.9 years (2-11). A total of 30 patients showed clinical features of FM (35.7%), 16 patients showed signs of DS (19%), and 30 patients showed signs of AS (35.7%). No association was found between the presence of these three conditions and disease duration. No differences were observed between groups with respect to gender, age or race or with respect to the presence of FM, AS or DS.

In the assessment of clinical activity coinciding with the evaluation of FM and PS, 2 patients had a SLEDAI score of >5 (2.4%). A total of 27 patients had raised ESR (32.1%); 10 had raised CRP (11.9%); 48 had anti-dsDNA-Abs (57.1%); 13 had decreased C3 (15.5%); 12 had decreased C4 (14.3%); and 8 had decreased CH50 (9.5%). A total of 10 patients showed positive ACA (13.3%) and 12 had a positive ACL (18.05%). No significant association was found between these variables and the presence of FM, AS and/or DS.

A total of 30/84 patients presented clinical symptoms of FM at some point during follow-up, and 33.3% of these patients showed a high FIQ score. An association analysis was conducted between SLE patients with FM and those without FM. Results showed a statistically significant association between FM and AS ( $p < 0.001$ ), and between FM and DS ( $p < 0.001$ ). Higher scores were observed for the SF-12 physical component and mental component in the FM group than in the non-FM group ( $p < 0.001$ , in both) (Table I). We did not find any differences in mHAQ impairment between the groups.

#### Discussion

The prevalence of FM in the SLE patients included in this study was equal to or slightly higher than that found in other studies. FM presence was not associated with higher SLE activity. Several authors have shown that FM is not directly linked to increased lupus activity (3, 4, 5, 11). We can therefore deduce that these entities are clearly differentiated in each case (2). Never-

**Table I.** Variation in SF-12 scores in the presence/absence of FM (n=84).

	Presence (n=30)	Absence (n=54)	p-value
Age*	44.86 (18.35)	42.42 (15.81)	NS
Mental SF-12*	37.06 (11.93)	46.22 (12.61)	<0.001
Physical SF-12*	32.87 (9.66)	44.68 (10.7)	<0.001

\*Mean (SD) values are shown.

theless, since there is a higher prevalence of FM in SLE patients than in the general population, some doubt is cast on this hypothesis. The results of this study would appear to confirm the lack of correlation between FM and lupus activity. The high prevalence of FM in some autoimmune inflammatory diseases may be due to the existence of a common genetic substrate, although this has yet to be demonstrated. Psychological stress caused by chronic disease could also be an influential factor in the generalisation of pain and the development of FM. SLE clinical approach is difficult in those patients with widespread pain, since its presence may induce medication changes. The knowledge of the coexistence of both FM and SLE, and the strong need to know where symptoms come from should help with its specific treatment. The last allows a correct assignation of symptoms to each entity in order to treat them with a proper counseling and treatment.

We found a significant association between SLE patients with FM and PS. However, PS was not associated with increased lupus activity, suggesting that such symptoms are not the result of neuropsychiatric damage caused by SLE. It has been reported that a high proportion of African Americans with severe or highly active SLE present a lower prevalence of FM than other ethnic groups, corroborating the assertion that FM is not associated with lupus activity (3). As our results show an association between FM and PS even when SLE activity is not increased, it cannot be concluded that SLE directly leads to these symptoms. Nevertheless, the fact that SLE patients have a higher prevalence of psychiatric disorders than the general population suggests they are more susceptible to such disorders (6). We consider that FM is perhaps pro-

moted by PS and should therefore be treated independently from SLE. The psychiatric disorder should perhaps also be approached as a separate entity. Without these considerations, the SLEDAI performance may contribute to a medication modification with catastrophic consequences for the patient. In presence of PS, widespread pain and low SLEDAI scores we should assess the presence of joint hypersensitivity. We also should assess the presence of anxiety and depressive symptoms.

Different theories suggest that FM and psychiatric disorders in SLE have an autoimmune pathophysiology mediated by antibodies. In the case of FM, some studies have reported the presence of anti-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) antibodies in patients with SLE. This enzyme is involved in the production of neurotransmitters that inhibit gamma-aminobutyric acid (GABA) present in the dorsal and ventral horns of the spinal cord. Such inhibition contributes to the appearance of neuropathic pain (28).

Similarly, following inoculation of anti-ribosomal P antibody in a murine lupus model has been shown to have a strong correlation with psychosis and depression due to SLE (29), which recede upon administration of antidepressants such as fluoxetine (30). The presence of this antibody has been linked to SLE hepatitis and nephritis (31, 32) supporting the theory that anti-ribosomal P antibody is associated with systemic lupus activity. Similarly, the neuropsychiatric manifestations of SLE, which include anxiety and depression, have been associated with the coexistence of several antibodies: anti-dsDNA-Abs, anti-NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), anti-endothelial cell antibodies (AECA), and even the presence of aCL (7, 33). In the present study, no association was observed with either anti-dsDNA-Abs

or ACA, indicating that the presence of PS is not directly related to the presence or activity of SLE. This suggests that SLE was not the cause of PS in the sample population considered and that patients should not be treated exclusively for SLE. FM presence should be treated, according to EULAR recommendations, through the use of drugs, psychotherapy, exercise, and proper patient information. The use of drugs such as noradrenaline and serotonin inhibitors may have a positive effect either in psychiatric symptoms and widespread pain symptoms.

A significant association has been reported between FM and unemployment, use of social services, low work performance, low educational level, self-reported depression, traumatic experiences and situations causing increased psychological stress such as divorce or hysterectomy (34, 35). The incidence in Caucasian subjects is also reportedly higher than in other ethnic groups (4). Taking the results of our study into account, we believe that the level of anxiety and/or depression should also be considered a contributory or predisposing factor in the appearance of FM in SLE patients. This association has previously been suggested by other research groups, but in these cases no specific psychiatric assessment was reported (3). The presence of FM has a significant negative impact on the perceived state of physical and mental health of SLE patients, dramatically reducing their quality of life despite the absence of SLE activity. It is therefore essential to consider the presence or absence of FM, to adopt the correct strategies for its evaluation, and to use the appropriate tools to improve the situation of affected patients and enhance other areas of their lives such as work performance, social relations and sleep quality (36). The SF-12 questionnaire is a vital tool for evaluating patients with inactive SLE, determining their quality of life, and identifying a subgroup of patients susceptible to FM, AS and DS. Abu-Shakra *et al.* showed that SLE might reduce quality of life *per se* (37). If this is considered alongside the loss of quality of life associated with the presence of FM, as identified in the

present study, perceived quality of life is significantly reduced and measures are needed to improve wellbeing.

The results described provide a general overview of a broad sample of SLE patients and identify a high prevalence of FM, its strong association with the presence of PS, and the absence of a correlation with the clinical activity of the underlying disease. The limitations of our cross-sectional study cannot establish a direct causation between the presence of PS and FM in SLE patients. We consider that specific psychiatric evaluation is mandatory in SLE patients. Knowledge of these conditions, both FM and PS, facilitates better understanding of important clinical features of SLE patients with impaired health status and quality of life.

#### Acknowledgements

The authors wish to thank all those patients who participated voluntarily in the study and also Miss Carolyn Newey.

#### References

- ZOMA A: Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 851-53.
- MORAND EF, MILLER MH, WHITTINGHAM S, LITTLEJOHN GO: Fibromyalgia syndrome and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994; 3: 187-91.
- FRIEDMAN AW, TEW MB, AHN C *et al.*: for the LUMINA Study Group. *Lupus* 2003; 12: 274-9.
- MIDDLETON G, MCFARLIN J, LIPSKY P: The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 1994; 37: 1181-8.
- HANDA R, AGGARWAL P, WALI JP, WIG N, DWIVEDI SN: Fibromyalgia in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 475-8.
- NERY FG, BORBA EF, HATCH JP, SOARES JC, BONFÁ E, NETO FL: Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 14-9.
- STOJANOVICH L, ZANDMAN-GODDARD G, PAVLOVICH S, SIKANICH N: Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 421-26.
- THIEME K, TURK DC, FLOR H: Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med*, 2004; 6: 837-44.
- ARNOLD LM, HUDSON JI, KECK PE, AUCHENBACH MB, JAVARAS KN, HESS EV: Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 2006; 8: 1129-5.
- HUTCHINSON GA, NEHALL JE, SIMEON DT: Psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *West Indian Med J* 1996; 45: 48-50.
- MIGUEL EC, PEREIRA RMR, PEREIRA CAB *et al.*: Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine* 1994; 73: 224-32.
- BACHEN E, CHESNEY M, CRISWELL A: Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 822-9.
- TAN EM, COHEN AS, FRIES JF *et al.*: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
- WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB *et al.*: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
- FREUNDLICH B, LEVENTHAL LJ: Comment on the 1990 American College of rheumatology criteria for fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 12: 1863-4.
- RIVERA J, GONZALEZ T: The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 5: 554-60.
- BENNET R: The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 5 (Suppl. 39): S154-62.
- LOBO A, CHAMORRO L, LUQUE A, DAL-RÉ, BADIA X, BARÓ E, GRUPO DE VALIDACIÓN EN ESPAÑOL DE ESCALAS PSICOMÉTRICAS (GVIEP): Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin* 2002; 13: 493-9.
- BOBES J, BULBENA A, LUQUE A *et al.*: A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Med Clin* 2003; 18: 693-700.
- GLADMAN DD, GOLDSMITH CH, UROWITZ MB *et al.*: Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 8: 1468-71.
- EDWORTHY SM: Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In HARRIS ED, BUDD RC, FIRESTEIN GS (Eds.): *Kelley's Textbook of Rheumatology, Volume 11 7th edition*, Elsevier Saunders, 2005; p.1201-24.
- VILAGUT G, FERRER M, RAJMIL L *et al.*: The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit* 2005; 2: 135-50.
- GLADMAN D, UROWITZ M, FORTIN P *et al.*: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Conference on assessment of lupus flare and Quality of Life measures in SLE. SLICC Group. *J Rheumatol* 1996; 23: 1953-5.
- ALONSO J, REGIDOR E, BARRIO G, PRIETO L, RODRÍGUEZ C, DE LA FUENTE L: Valores poblacionales de referencia de la versión

- española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin Barcelona* 1998; 111: 410-16.
25. GANDEK B, WARE JE, AARONSON NK *et al.*: Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1171-8.
  26. ESTEVE-VIVES J, BATLLE-GUALDA E, REIG A: Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993; 12: 2116-22. English, Spanish.
  27. MILLIGAN SE, HOM DL, BALLOU SP, PERSSE LJ, SVILAR GM, COULTON CJ: An assessment of the health assessment questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 972-6.
  28. TAYLOR-GJEVRE RM, GJEVRE JA: Antigliutamic acid decarboxylase antibodies in a patient with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia symptoms. *Lupus* 2005; 14: 486-8.
  29. MAHLER M, KESSENBROCK K, SZMYRKA M *et al.*: International multicenter evaluation of autoantibodies to ribosomal P proteins. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 77-83.
  30. KATZAV A, SOLODEEV I, BRODSKY O *et al.*: Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 938-48.
  31. OHIRA H, TAKIGUCHI J, RAI T *et al.*: High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepato Res* 2004; 28: 137-9.
  32. TAKEDA I, IWADATE H, SUGISAKI K *et al.*: Anti-ribosomal P antibodies are associated with nephritis, vascular thrombosis and lymphocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Fukushima J Med Sci* 2005; 51: 11-8.
  33. ZANDMAN-GODDARD G, CHAPMAN J, SHOENFELD Y: Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 5: 297-315.
  34. MAS AJ, CARMONA L, VALVERDE M, RIBAS B, EPISER STUDY GROUP: Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 519-26.
  35. NÄRING GW, VAN LANKVELD W, GEENEN R: Somatoform dissociation and traumatic experiences in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 872-7.
  36. BELT NK, KRONHOLM E, KAUPPI MJ: Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 35-41.
  37. ABU-SHAKRA M, MADER R, LANGEVITZ P *et al.*: Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 1999; 26: 306-9.

## 5.2 Presència d'Artràlgia Inflamatòria i Rigidesa a Mans en el Lupus Eritematos Sistèmic: factors associats, i la seva relació amb l'activitat de la malaltia inflamatòria.

Títol Publicació:

*Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities.*

Revista Científica:

*Joint Bone Spine, 2013: 402-406.*





Available online at  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)



Original article

## Hand and wrist arthralgia in systemic lupus erythematosus is associated to ultrasonographic abnormalities

Vicenç Torrente-Segarra<sup>a,1,\*</sup>, Maria P. Lisbona<sup>a</sup>, Delfi Rotés-Sala<sup>a</sup>, Juan Muñoz-Ortego<sup>a</sup>, Isabel Padró-Blanch<sup>c</sup>, Joan Maymó-Guarch<sup>a</sup>, Josep M. Manresa Domínguez<sup>b</sup>, Jordi Carbonell-Abelló<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Rheumatology Department, Parc Salut Mar-Hospital del Mar (IMAS), Departament Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), C/Passeig Marítim 23-25, 08003 Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, IDIAP Jordi Gol, Sabadell, Spain

<sup>c</sup> Departament Infermeria Reumatologia, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, Spain

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
 Accepted 17 September 2012  
 Available online 10 November 2012

**Keywords:**  
 Systemic lupus erythematosus  
 Hand  
 Joint  
 Ultrasound  
 Quality of life  
 Disability

### ABSTRACT

**Objective:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease which may have joint impairment. Often, SLE patients complain of hand and wrist arthralgia (HA). Usually, these patients do not show any swelling in the physical exam. Our aim was to demonstrate Power Doppler Ultrasound (PDUS) abnormalities in SLE patients with HA.

**Methods:** We recruited 58 consecutive SLE patients and divided them into two groups: case group ( $n = 28$ ) were patients with HA, and control group ( $n = 30$ ) were patients without HA. We also collected socio-demographic and disease activity data, biological markers and SLEDAI index. We evaluated disability and quality of life by mHAQ and SF-12, respectively. We performed a bilateral hand and wrist PDUS on all patients. PDUS findings were based in OMERACT-7 group criteria.

**Results:** We found PDUS abnormalities in most of SLE patients who suffered HA, when compared to SLE controls ( $P < 0.001$ ). The main findings in Case Group were: tenosynovitis (39.2%), synovial effusion or hypertrophy (25%) and active synovitis (14.2%). SLEDAI score and dsDNA antibodies were related to the presence of PDUS abnormalities ( $P < 0.05$  and  $P < 0.001$ , respectively). We also found worse physical SF-12 ( $P < 0.05$ ) and mHAQ (NS) scores in case group.

**Conclusions:** SLE patients who present HA have more PDUS abnormalities. These findings are associated with a higher SLEDAI score and dsDNA antibodies. This articular affection may contribute to a worsened functional ability and a lower quality of life. PDUS seems to be a reliable tool in the assessment of SLE patients with HA.

© 2012 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can involve many organs. Musculoskeletal symptoms are the most frequent (up to 85% patients may be affected) [1]. These symptoms include stiffness, joint pain that is persistent or evanescent, and may or may not be associated to inflammatory signs at physical exam. In most cases, it is symmetrical, impairing, and lacks of inflammatory signs at physical exam. SLE patients often complain of hand arthralgia although they lack inflammatory signs at the examination [2]. Previously, joint involvement has been reported from joint SLE studies (non-erosive, erosive and deforming arthropathy) [3]. Joint ultrasound is a reliable diagnostic technique

in the evaluation of rheumatic disorders (RA, PsA). A very few studies have assessed SLE joints, and there is a lack of data supporting US utility [3–5]. It is also useful to evaluate articular and periarticular structures. The addition of Power Doppler signal to ultrasound (PDUS) provides a sensitive assessment of soft tissue hyperaemia and inflammatory joint changes. These features give PDUS a high sensitivity to detect joint tissue abnormalities, and it has recently been widely applied to the study of rheumatoid arthritis [6] in hospital specialized units. Two previous PDUS works assessed SLE hand joints in patients with hand arthritis and in without any specific symptoms [5,7]. To better describe ultrasound abnormalities in SLE we investigated hands and wrists joints in SLE patients.

Our hypothesis is SLE patients with hand and wrist arthralgia (HA) might have joint inflammatory activity due to their underlying disease. To demonstrate this, we designed a cross-sectional study to assess and compare SLE hand and wrist joints by PDUS to SLE patients who complained about HA and to those who did not. Findings were correlated to clinical, laboratory and disease activity markers.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [vtorrente@hsjdbcn.org](mailto:vtorrente@hsjdbcn.org), [35995vts@comb.cat](mailto:35995vts@comb.cat) (V. Torrente-Segarra).

<sup>1</sup> The corresponding author certifies that all authors approved the entirety of the submitted material and contributed actively to the study.

## 2. Methods

Fifty-eight SLE patients fulfilling American College of Rheumatology (ACR) criteria [8] were consecutively enrolled in the study. We asked them about the presence of hand and wrist arthralgia (HA) within the previous two weeks before the visit and no previous history of arthritis. Patients were asked to participate in the study by signing an informed consent. Exclusion criteria: reported history of hand and wrist arthralgia and arthritis during their previous follow-up. These patients were recruited from the Rheumatology outpatient clinics in Hospital del Mar-IMAS, Barcelona (Spain).

### 2.1. Clinical evaluation

The same investigator (VT) performed the clinical assessments about the presence of HA: presence and duration of hand and wrist arthralgia, presence of stiffness, presence of inflammation, and joint range of motion of all wrist, metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) of both hands. Patients were classified into two groups based on clinical exam: case group, 28 patients with HA and normal physical exam (absence of joint tenderness or swelling and normal range of motion in examined joints); and control group, 30 patients without HA and normal physical exam. We collected the following socio-demographic data from all patients: age, disease duration time, and gender. Disease activity was assessed in all patients by both Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [9], and serological markers (a routine blood test was performed within seven days prior to the visit): erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP), dsDNA antibodies (dsDNA), complement C3 (C3), complement C4 (C4), complement CH50 (CH50) [10]. We also collected patient's ongoing treatment such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), corticosteroids and disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). As inclusion criteria, all dosage treatment must have been maintained and unmodified within the previous month to the study visit. SLEDAI score was considered abnormal if it was equal to or greater than 3 (SLEDAI greater or equal to 3: clinical activity; SLEDAI less than 3: no clinical activity). The same researcher performed SLEDAI at each visit (VT).

According to our reference laboratory, ESR less than 20 mm/Hg, CRP less than 0.8 mg/dL, dsDNA titres less than 40 UI/mL, C3 greater than 90 mg/dL, C4 greater than 10 mg/dL and CH50 greater than 35 UI/mL, were considered as normal values.

All patients completed the following health questionnaires to evaluate disability and quality of life related to SLE: modified health assessment questionnaire (mHAQ), a self-report that measures the difficulty faced by patients in carrying out everyday tasks in eight different areas (dressing, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and common activities); final score ranged from 0 to 3. The mHAQ has also been used in studies of SLE patients, showing good reproducibility and validity and a good correlation with psychosocial factors; and Short Form-12 Spanish version questionnaire (SF-12) a shortened version of the Short Form-36 which is an accepted tool for the assessment of quality of life in SLE patients. SF-12 is a self-evaluation test with 12 questions designed to evaluate patient's physical and mental wellbeing. Statistical analysis in this case required a Spanish control population and the statistical method used had been validated for the Spanish population [11–13,9].

### 2.2. Imaging

Bilateral hand PDUS was performed to all patients in the study visit. An experienced Rheumatologist in ultrasound imaging (DR) performed all PDUS, who was blinded to the clinical assessment. The method of examination and the diagnostic criteria for synovial

effusion, synovial hypertrophy and tenosynovitis in wrists, MCP and PIP were as recommended and described by the OMERACT-7 working group [14]. Moreover, we defined active synovitis when synovial hypertrophy had Power Doppler (PD) signal. Intra-articular PD signal was graded on a semi-quantitative scale of 0–3 (0 = absent, no synovial flow; 1 = mild,  $\leq 3$  isolated signals; 2 = moderate,  $> 3$  isolated signals or confluent signal in less than 50% of the synovial area; 3 = marked, more than 50% signals of the synovial area). For the ultrasonographic evaluation the following groups of joints were evaluated: 10 metacarpophalangeal joints (MCP), 10 proximal interphalangeal joints (PIP), two wrist joints, all flexor and extensor tendons of the wrist and all flexor tendons of the fingers. Each joint and tendon was scanned in both the longitudinal and transverse planes.

An ultrasonograph (Logic 5 Expert, General Electric Medical Systems) was used with a 5 to 12 Hz multi-frequency probe equipped with PD. To evaluate synovial vascularisation, PD was used with PRF variables at 500 to 600 Hz and a dynamic range of 20 to 25 dB. All data were transferred to our computerized database.

For reliability and inter-reader and intra-reader analysis was carried out with the first 10 case and 10 control patients' images (20 representative images from all stored images). Inter-reader agreement was measured for two expert rheumatologists (DR and MPL) in musculoskeletal ultrasonography blinded for clinical and biological parameters. Intra-reader agreement was performed one month later.

### 2.3. Statistical analysis

All continuous variables are presented as mean (SD). When their distribution departed from normal, the median value and the first and third quartiles were presented. Categorical variables are presented as percentages. Differences between normally distributed group data were analyzed by the unpaired Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test when appropriate. The Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher's Exact Test- were used to compare categorical variables among groups. Statistical analysis was performed using SPSS 12 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). To assess the reliability of the PDUS of the wrist and fingers, the intraclass correlation coefficients (ICC) for intra-observer and inter-observer was calculated using a two-way random effect model. Single measure (SmICC) and average measure (AvmICC) for status were calculated and were given as medians with 95% confidence interval (CI). Agreement was considered good if ICC were greater than 0.60 and very good, if greater than 0.80.

## 3. Results

We performed a bilateral hand bilateral PDUS to 58 consecutive SLE patients. All were women (100%). Overall disease duration median was 6.7 years (2–11). Twenty-eight patients complained of HA and were included in case group, and 30 SLE patients were included in control group. We did not find any statistical difference related to age, disease duration, gender and ongoing treatment course between case and control group (Table 1).

We found abnormal PDUS in 20 patients (71.4%) in case group but only two patients (6.6%) in control group ( $P < 0.001$ ).

Main PDUS abnormal findings in case group were: tenosynovitis (39.2%), synovial hypertrophy or effusion (25%), and active wrist synovitis (14.2%). All PDUS findings are shown in Table 2. Most common tendon involvement locations were extensor digitorum and extensor carpi ulnaris. Many cases showed effusion in the wrist, although only two patients had interphalangeal joint effusion. PD signals grade 1 or 2 were most common in all four wrists synovitis cases (Fig. 1).

**Table 1**  
Socio-demographic features, activity markers, functional and health status between two groups.

n = 58 SLE	SLE with HA Case group n = 28	SLE without HA Control group n = 30	P value
Age	44.6 (18.2)	43.1 (14.7)	ns
Gender (women)	28	30	ns
Disease evolution time (years)	6.3 (2–10)	6.2 (3–11)	ns
Treatment (%)			
NSAID	60.7	40.0	ns
Steroids	46.4	43.3	ns
DMARD	85.7	83.3	ns
Disease activity markers			
ESR (mm/h)	17 (11–32)	14 (7–269)	ns
CRP (mg/dL)	0 (0–0.15)	0 (0–0)	ns
C3 (mg/dL)	107.52 ± 33.5	104.45 ± 27.05	ns
C4 (mg/dL)	21.22 ± 13.57	19.81 ± 9.06	ns
CH50 (UI/mL)	48.24 ± 18.18	43.61 ± 16.63	ns
dsDNA (UI/mL)	82.65 (46.6–167.5)	0 (0.0–76.72)	0.001
dsDNA positivity (%)	87.5	43.8	0.001
SLEDAI score	2.54 (0–8)	1.25 (0–4)	0.019
mHAQ	0.38 (0–0.98)	0.06 (0–0.38)	0.06
Physical SF-12	38.22 ± 11.36	44.19 ± 10.19	0.04
Mental SF-12	42.30 ± 14.49	41.71 ± 14.13	ns

Mean ± SD and Median (ranges).

From 20 patients who had abnormal PDUS, four presented two or more sonographic inflammatory signs: two had both wrist active synovitis and extensor tenosynovitis, and two had both wrist effusion and tenosynovitis. We found higher SLEDAI score ( $P < 0.05$ ) and both higher prevalence and higher titres of dsDNA in case group, compared to control group ( $P < 0.001$ ). All activity markers assessments are shown in Table 1.

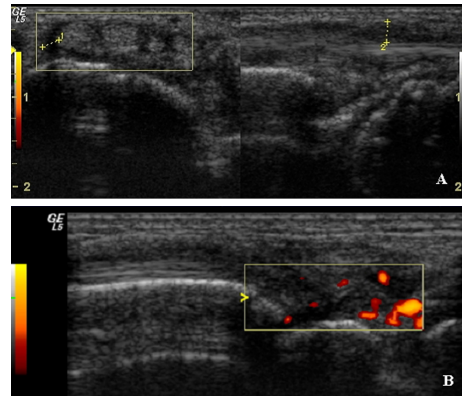
There was a trend to present greater disability measured by mHAQ in case group ( $P = 0.06$ ). We found significantly worse physical involvement measured by SF-12 in case group ( $P < 0.05$ ) compared to control group (Table 1). We did not observe significant differences in mHAQ according to the type of PDUS findings. Although, higher mHAQ scores were found in synovitis (#3) and more than one lesion groups (#4) than in tenosynovitis (#1) and joint effusion (#2) groups (Fig. 2). The intra-observer single measure and average measure intraclass correlation coefficient (ICC) for one observer (MPL) for synovial fluid, synovial hypertrophy, tenosynovitis and signal PD were high ( $\geq 0.85$ ). The inter-observer ICC between two rheumatologists for all evaluations were greater than 0.78 (Table 3).

**4. Discussion**

SLE hand musculoskeletal involvement includes arthralgia, arthritis, non-erosive deforming arthropathy (Jaccoud's

**Table 2**  
PDUS findings: type and percentage in each group.

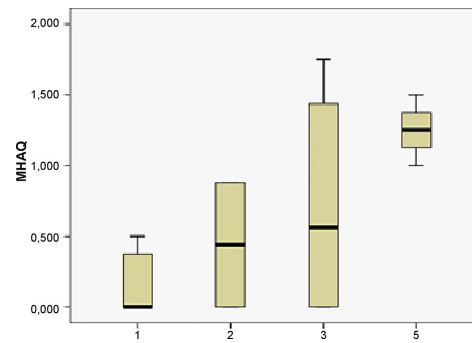
Type of PDUS findings	Case group (%)	Control group (%)
Extensor tenosynovitis	11/28–39.2	1/30–3
Radiocarpal effusion	7/28–25	0/30–0
Power Doppler positivity signal	6/28–21.4	0/30–0
Radiocarpal synovitis	4/28–13.2	0/30–0
Metacarpophalangeal effusion	3/28–10.7	1/30–3
Proximal interphalangeal effusion	2/28–7.1	0/30–0
Flexor tenosynovitis	2/28–7.1	0/30–0



**Fig. 1.** A. Axial and longitudinal dorsal ultrasonography of the wrist showing tenosynovitis of extensor digitorum. B. Longitudinal dorsal scan of the radiocarpal joint showing synovial hypertrophy, joint effusion and intra-articular Power Doppler signal.

arthropathy) and erosive arthritis [10]. The presence of arthralgia in SLE patients is one of the most frequent musculoskeletal symptoms. We have introduced PDUS in order to improve this assessment, which gives us detailed tendon, bone and synovial membrane evaluation. The PDUS is a non-invasive non-radiant low-cost technique, which allows us a dynamic joint assessment. Recent studies in RA and PsA showed that PDUS has higher sensitivity in early erosion detection and joint soft tissue assessment than conventional radiographs [15–17]. In addition to this, PDUS detects a greater number of swollen joints compared to physical exam. Very few reports have studied joint conditions by PDUS in SLE. However, these studies have included patients suffering definite arthropathy, such as Jaccoud's arthropathy and wrist arthritis [5,18]. Despite this, none study has assessed HA by PDUS in SLE.

We obtained more abnormal PDUS findings in patients who had HA than in those who did not have HA. These types of findings are considered pathological by the OMERACT group and were statistically significant. The presence of these PDUS abnormalities could suggest an explanation for the presence of HA in SLE. Only four previous published articles have described abnormal joint PDUS exams



**Fig. 2.** 1: tenosynovitis; 2: joint effusion; synovitis; 5: more than one lesion.



**Table 3**  
Intra-observer and inter-observer sonography reliability.

Ultrasound	ICC	Measure	ICC (95% CI)
Synovial fluid	ICC intra-observer	SmlCC	0.85 (0.51–0.96)
		AvmICC	0.91 (0.68–0.98)
	ICC inter-observer	SmlCC	0.78 (0.66–0.94)
		AvmICC	0.88 (0.77–0.97)
Synovial hypertrophy	ICC intra-observer	SmlCC	0.89 (0.66–0.97)
		AvmICC	0.94 (0.79–0.98)
	ICC inter-observer	SmlCC	0.87 (0.63–0.98)
		AvmICC	0.91 (0.77–0.99)
Tenosynovitis	ICC intra-observer	SmlCC	0.93 (0.76–0.98)
		AvmICC	0.96 (0.86–0.99)
	ICC inter-observer	SmlCC	0.90 (0.67–0.97)
		AvmICC	0.94 (0.80–0.98)
Signal PD	ICC intra-observer	SmlCC	0.97 (0.90–0.99)
		AvmICC	0.98 (0.95–0.99)
	ICC inter-observer	SmlCC	0.97 (0.87–0.99)
		AvmICC	0.98 (0.93–0.99)

Values are mean with 95% confidence interval (CI).  
ICC: intraclass correlation coefficients; SmlCC: single measure intraclass correlation coefficients; AvmICC: average measure intraclass correlation coefficients.

in SLE. Iagnocco et al. found several PDUS abnormalities examining wrists from SLE patients very similar to those we have found, although they did not specified the presence of either symptoms or inflammatory signs at physical exam. Thus, PDUS was just performed in wrists, with no MCP and PIP assessment [7]. Wright et al., demonstrated synovitis, tenosynovitis, joint effusion and synovial hypertrophy examining SLE hands [5]. The prevalence of these findings was higher than ours, most likely due to the inclusion of patients with Jaccoud's arthropathy and hand arthritis. Ossandon et al. showed synovial proliferation, Doppler signal, joint effusion and bursitis examining knees in 58% of SLE patients. Some of them also had normal physical exam [19]. And more recently, DelleSiede et al. demonstrated the presence of inflammatory PDUS findings in up to 80% of hand and wrist joints and tendons of SLE patients, compared to healthy controls [20]. Moreover, another previous article from our study group showed PDUS as a possible useful tool in evaluating SLE joint involvement [21].

We demonstrated inflammatory joint PDUS signs in SLE patients with HA. These findings would contribute to a better understanding about hand and wrist joint pain in SLE. Moreover, HA patients had higher SLEDAI score and higher dsDNA titres compared to non-HA patients. We did not observe any other difference in regard to activity markers such as complement ESR, and CRP. These discrepancies between SLE activity and biological tests have already been described previously. Other studies did not find any correlation between abnormal hand and knee PDUS and ESR, complement and SLEDAI in SLE patients [5,18,19]. It might be possible that active musculoskeletal SLE patients might have scant biological manifestations, or suffer a milder joint and tendon inflammation as other diseases do, like RA [17].

At this point, it is important to find other activity assessment tools for SLE patients, such as PDUS. This image technique might be highly effective in those SLE patients who suffer from joint pain, even in the absence of any inflammatory sign at physical exam. Since several activity measures can be normal, as observed by both Ossandon et al. [19] and us, we suggest considering PDUS joint involvement as a SLE musculoskeletal activity marker. There is also a need to obtain efficient assessment tools in order to discriminate different musculoskeletal symptoms, such as fibromyalgia, as may often occur in SLE patients [22], and other loco-regional entities as well.

We do not have any specific tool for the assessment of functional ability or quality of life in SLE patients. It has been demonstrated that SLE activity and joint pain are associated to disability, measured by HAQ. In our study, we have observed a trend to a higher mHAQ in HA group compared to non-HA group. Worse SF-12 physical subscale score was also found in HA patients compared to non-HA ones. These results would suggest that both mHAQ and SF-12 are useful tools for the assessment of functional ability and health-related quality of life in SLE.

In conclusion, this is the first study that assesses PDUS in SLE patients who have hand and wrist arthralgia. SLE patients may often complain of hand and wrist arthralgia, although we usually do not find any swelling, tenderness, or loss of range of motion at physical exam. Our work demonstrates the presence of inflammatory joint PDUS abnormalities in those patients who suffer hand and wrist arthralgia. We suggest the possibility that hand and wrist arthralgia in SLE patients could be associated to an active underlying disease.

Further studies assessing PDUS in SLE to empower the potential of this imaging technique as a complementary tool in SLE patients are needed.

#### Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

#### Acknowledgements

The authors would like to thank all the patients who participated in this study for their patience and comprehension. The authors would like to thank Mr. Konstantinos Georgakis for his help and support.

#### References

- [1] Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:953–8.
- [2] Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, et al. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990;17:777–84.
- [3] Filippucci E, De Angelis R, Salaffi F, et al. Ultrasound, skin, and joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2009;83:35–8.
- [4] Naredo E, Bonilla G, Gamero F, et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and Power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005;64:375–81.
- [5] Wright S, Filippucci E, Grassi W, et al. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus* 2006;15:501–6.
- [6] Naredo E, Rodríguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified Power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Ultrasound group of the Spanish Society of Rheumatology. Arthritis Rheum* 2008;59:515–22.
- [7] Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, et al. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:621–4.
- [8] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- [9] Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. Sensitivity to change of 3 systemic lupus erythematosus disease activity indices: international validation. *J Rheumatol* 1994;8:1468–71.
- [10] Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. US: Elsevier Saunders; 2005. p. 1201–24.
- [11] Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, et al. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:972–6.
- [12] Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. The Spanish version of the Short Form-36 Health Survey: a decade of experience and new developments. *Gac Sanit* 2005;2:135–50.
- [13] Alonso J, Regidor E, Barrio G. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998;111:410–6.
- [14] Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485–7.
- [15] Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy,

- ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1999;42:1232–45.
- [16] Wiell C, Szkudlarek M, Hasselquist M, et al. Ultrasonography, magnetic resonance imaging, radiography, and clinical assessment of inflammatory and destructive changes in fingers and toes of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R119 [Erratum in: *Arthritis Res Ther* 2008;10:402].
- [17] Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958–67.
- [18] Saketkoo LA, Quinet R. Revisiting Jaccoud arthropathy as an ultrasound diagnosed erosive arthropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2007;13:322–7.
- [19] Ossandon A, Iagnocco A, Alessandri C, et al. Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:329–32.
- [20] DelleSedie A, Riente L, Scirè CA, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:897–901.
- [21] Torrente-Segarra V, Lisbona-Pérez M, Rotes-Sala D, et al. Clinical, biological and ultrasonographic remission in a patient with musculoskeletal systemic lupus erythematosus with rituximab. *Lupus* 2009;18:270–2.
- [22] Torrente-Segarra V, Carbonell-Abelló J, Castro-Oreiro S, et al. Association between fibromyalgia and psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:S22–6.

## 6. Discussió

## Discussió

En el nostre medi, quan avaluem les pacients amb LES, i ens trobem habitualment amb un símptoma-queixa que el pacient refereix, és molt important conèixer si pot estar relacionat amb l'activitat de la malaltia lúpica. En cas afirmatiu, possiblement podria derivar-se'n una modificació en el tractament de fons, amb les implicacions que això pot comportar quan, com hem vist, en aquests pacients fem servir antiinflamatoris, corticosteroides i immunosupressors, i, en alguns casos, teràpies biològiques. Una de les simptomatologies que els pacients manifesten més sovint a la consulta de Reumatologia és la presència de dolor articular. I concretament, el dolor articular i muscular generalitzat, quadre compatible amb fibromiàlgia, és un símptoma que pot portar a confusió si no se sap avaluar correctament. En el cas del LES, clàssicament<sup>1</sup> s'ha descrit que els pacients amb LES poden presentar aquesta simptomatologia, sense tenir clar si aquesta està en relació a l'activitat de la seva malaltia de base.

Com he descrit prèviament, hi ha evidències que aquesta relació podria no deure's al LES *per se*<sup>57, 143, 144, 145</sup>, si no a la presència d'altres factors, els quals cal avaluar correctament per tal de no caure en el parany de sobre-tractar el LES i no estar atenent correctament la causa del problema. De totes maneres, els treballs científics publicats que avaluen específicament aquesta simptomatologia al LES són escassos (no passen de la desena), i, per tant, encara hi ha dubtes o inclús missatges contradictoris. Per exemple, s'ha observat que la prevalença de fibromiàlgia al LES és superior a la de la població general (entre el 10 i el 65%), suggerint algun tipus de relació directa entre la presència de FM i el LES. En el nostre treball hem observat una prevalença (35.7%) inclús lleugerament major que la d'altres sèries amb similar número de participants<sup>143, 144, 146, 147, 155</sup>, o molt major si la comparem a la d'altres zones geogràfiques (8.2% a un treball realitzat a l'Índia)<sup>145</sup>. Si bé, aquestes dades s'han de tenir en compte, al tractar-se de pacients avaluats en centres o unitats amb específica atenció per a pacients afectes de LES, i podrien no reflectir la realitat de tota la comunitat de pacients amb aquesta malaltia. Sigui com sigui, la prevalença de FM al LES segueix essent major que a la població general. Podem dir que al nostre Medi, l'àrea Mediterrània, en un hospital

terciari, amb una unitat específica d'atenció del LES, amb una població controlada de pacients amb LES i amb poca variabilitat en la definició de FM (sempre avaluats pel mateix avaluador, en aquest cas el Doctorand), la prevalença de FM al LES podria considerar-se que és superior al 30%.

En les nostres investigacions, i malgrat tractar-se d'un estudi transversal realitzat en un moment concret del seguiment dels pacients amb LES de la nostra unitat, hem trobat una alta prevalença d'algun trastorn de l'estat d'ànim entre els pacients amb FM, comparat amb aquells que no presentaven aquesta simptomatologia. Com a trastorn d'ànim vam definir la presència de simptomatologia compatible amb Ansietat i també Depressió. Aquesta simptomatologia quedava definida per la presència d'una puntuació per sobre del llindar de normalitat, avaluades mitjançant qüestionaris aprovats per a tal efecte (Hamilton-A, Hamilton-D, respectivament), en les escales de mesura d'ambdues manifestacions. Tot i no tractar-se d'escales específiques de mesura d'ansietat i depressió per a pacients amb LES, sí són eines que s'utilitzen a la pràctica habitual en diferents estudis i poblacions, així com vàlides per a la població general<sup>188</sup>.

Així doncs, un 35.7% i un 19% de pacients amb LES presentaven al mateix temps ansietat i/o depressió en el moment de l'avaluació, respectivament. En el grup FM aquesta prevalença era significativament major. Caldria diferenciar, penso, aquesta simptomatologia, de la pròpia produïda pel LES a nivell neuropsiquiàtric. És a dir, els quadres depressius majors associats a activitat lúpica, tenen per costum aparèixer en etapes inicials de la malaltia, associar-se a signes d'activitat, o coincidir amb brots del LES, a més de ser una manifestació greu però molt infreqüent. S'ha associat també la seva presència a l'd'anticossos específics com l'anti-P-ribosomal, ja sigui *in vivo* o *in vitro*<sup>189, 190</sup>. Per tant, la depressió i ansietat que podríem estar avaluant en aquests casos seria aquella causada per l'estrés psicològic de patir una malaltia crònica com el LES (encara que la duració de la malaltia del LES no va ser diferent entre els grups avaluats per les variables de FM, ansietat i depressió.), a més d'altres causes de depressió i ansietat més típiques de la població general, entre d'altres causes no avaluades en aquest treball (atur, baix nivell educacional, divorci, experiències traumàtiques prèvies, etcètera, suggerides

per altres autors)<sup>143, 191, 192</sup>. En el nostre treball, les diferents variables d'activitat van ser estudiades en funció de la presència o no d'ansietat i depressió, i no es va trobar cap relació entre elles.

En aquest treball, addicionalment, vam voler avaluar la relació entre la presència de FM i l'activitat de la malaltia, o signes d'activitat lúpica, tant clínics com serològics. Donat que la prevalença de FM, per les dades publicades, és major que a la població general, es podria creure que el LES *per se* afavoreix la presència de FM. La relació que vàrem observar fou, concretament, que els pacients amb LES que presenten FM no mostren signes d'activitat clínica de la malaltia de base en el moment de l'avaluació. Malgrat que la FM es va avaluar en el mateix moment en que es van avaluar totes les variables d'activitat lúpica, de forma transversal, hem d'entendre que pot tractar-se d'una variable que podríem considerar acumulada, i que, per tant, no podem acceptar categòricament que la presència de FM no s'associï clarament a activitat lúpica. Per tant, cal acceptar aquesta com una limitació del nostre treball, ja que el fet de no tenir la data de diagnòstic exacta de l'inici de la clínica de FM fa que calgui interpretar aquestes dades amb cura. El que sí podem dir és que en el moment en que es detectà la presència de FM a cada pacient i es compararen les variables dels dos grups (FM vs No-FM), no vàrem trobar que l'activitat clínica estigués més present mitjançant cap mesura d'avaluació realitzada en el grup amb FM. També cal dir que potser l'estudi es va realitzar amb una mostra de pacients amb LES que presentava, globalment, poca activitat clínica, amb puntuacions de SLEDAI baixes (només un 2.4% presentaven SLEDAI >5 en el moment de l'avaluació). Això també pot ser una limitació a la interpretació d'aquesta relació FM-activitat lúpica. De totes maneres, l'avaluació dels pacients es va fer de forma consecutiva, pel que el biaix d'una possible selecció de pacients amb baixa activitat quedaria anul·lat. Sigui com sigui, que els nostres pacients amb LES tenen poca activitat global, o bé que han estat prou ben diagnosticats i tractats i que, per això, l'activitat seria baixa. Malgrat tot, ja sabem que la població caucàsica té menors puntuacions d'activitat al llarg de la malaltia lúpica que races com, per exemple, la afro-americana i la llatina-americana<sup>1</sup>. Podria succeir, que la presència d'una prèvia major activitat lúpica sí facilités l'aparició de

clínica FM al llarg de la malaltia, però això és quelcom que només es podria definir mitjançant estudis prospectius. Una idea aproximada la podria donar l'associació de major SLICC en aquests pacients, però aquesta és una variable que no vàrem avaluar, per tractar-se d'una mesura de dany acumulat, i no una mesura d'activitat. De totes maneres, estudis en poblacions que inclouen la raça afro-americana, ha demostrat la presència d'una prevalença menor de FM comparat amb altres races tot i presentar majors puntuacions d'activitat lúpica o malaltia greu.

La presència de FM al LES no és baladí. Nosaltres vàrem observar que la qualitat de vida dels pacients amb FM i LES es veu més alterada, tant física com mentalment, que en els pacients amb LES sense FM. Això cal afegir-ho a la pèrdua de qualitat de vida que pot produir el LES *per se*<sup>193</sup>. Per tant, malgrat que l'activitat lúpica estigui controlada, quelcom que ens ha de preocupar d'allò més en aquest tipus de pacients, no hem d'oblidar que l'atenció del LES pot requerir avaluacions d'altra mena (FM) que poden influir en la percepció de salut dels nostres pacients i que, potser, no està directament lligada amb l'activitat de la malaltia però que està present en major percentatge que en la població general.

Avui dia, després d'haver millorat ostensiblement la supervivència dels pacients amb LES en les darreres cinc dècades, després d'aprendre a utilitzar millor els tractaments agressius pel LES i disminuir-ne els seus efectes adversos, després de que hem millorat l'avaluació clínica del LES i les tècniques diagnòstiques, cal procurar també que aquests pacients se sentin més sans i que no es vegi minvada la seva qualitat de vida al llarg de la seva malaltia.

Les manifestacions múscul-esquelètiques al LES són les manifestacions més freqüents de tot l'espectre clínic del LES, presentant-se en més del 90% de pacients al llarg de la malaltia. Entre aquestes, les més habituals són l'artràlgia o dolor articular i l'artritis. L'artritis deformant no erosiva, l'artritis erosiva, la miàlgia i l'osteonecrosi són molt menys freqüents. Així doncs, el gruix de pacients amb LES

que presentaran alguna manifestació osteoarticular en algun moment de la seva malaltia serà la que inclogui el dolor articular amb o sense signes inflamatoris, per tant, cal conèixer millor aquesta afectació lligada al LES. D'aquí que ens vàrem plantejar estudiar aquells pacients amb clínica de dolor articular. Aquesta necessitat va venir donada per la pròpia experiència personal en la que havia pogut observar que un nombre significatiu de pacients manifestaven dolor articular de ritme clarament inflamatori a canells i dits de les mans amb rigidesa matutina, però que no presenten clars signes inflamatoris a l'exploració física. Davant aquesta situació, es planteja la necessitat d'entendre si aquesta simptomatologia es deu a activitat del LES o bé a una altra causa, per tal d'ajustar-ne el tractament. Poder demostrar la presència de signes inflamatoris mitjançant tècniques d'imatge més sensibles que la pròpia exploració física, va semblar-nos la manera idònia d'avaluar aquesta manifestació<sup>140</sup>. Com a tècnica d'imatge, pel major coneixement de la tècnica entre la comunitat Reumatològica, per la seva accessibilitat, innocuïtat i rapidesa en la seva realització, i pel major coneixement de l'aplicabilitat de la mateixa per l'estudi articular i periarticular en pacients amb LES dels darrers anys realitzat per altres autors<sup>135, 136, 137, 138, 139</sup>, vam escollir l'ecografia articular. L'ecografia articular, com ja s'ha demostrat en altres patologies inflamatòries articulares com l'artritis reumatoide<sup>141, 142</sup>, pot avaluar les estructures intra-articulars i periarticulars, ja sigui en escala de grisos o amb l'adició del *Power Doppler* (PD). Per tal d'esbrinar si les alteracions que vàrem trobar en els pacients símptomatics (n=28) eren específiques, vam comparar-les amb un subgrup de pacients (n=30) asimptomàtics a nivell articular, a fi i efecte de exercir de grup control. No es van escollir persones sanes per tal de que s'homogeneïtzessin al màxim les imatges entre un grup i un altre.

Les nostres investigacions aporten una troballa novedosa i mai descrita prèviament, i és que els pacients amb artràlgia inflamatòria de canells i dits de mans presenten significativament més alteracions ecogràfiques relacionades amb patologia inflamatòria subjacent que els pacients asimptomàtics (71.4% vs. 6.6%). D'alguna manera, aquest descobriment podria explicar que els pacients amb LES amb símptomes més subtils a nivell d'articulacions de les mans, però per altra banda també discretament invalidants i que alteren la qualitat de vida (els pacients simptomàtics també mostraven significativament una pitjor percepció de la



qualitat de vida en el domini físic però no mental, i una tendència estadística a presentar pitjors puntuacions al mHAQ), podrien estar patint una activitat lleu de la malaltia, no controlada, i susceptible de millora. Aquesta millora podria requerir intensificar el tractament de base, amb les implicacions que això podria comportar. De totes maneres, per entendre millor què succeeix en aquest tipus de pacients, podria ser necessària la realització d'estudis amb major tamany mostral i demostrar clarament l'utilitat de l'ecografia articular en els pacients amb LES. Fins a data d'aquest treball, només cinc treballs s'han dirigit a descriure les alteracions ecogràfiques articulars en pacients amb LES, o bé amb artritis de mans demostrada per exploració física o inclús amb artropatia deformant, o bé en pacients asimptomàtics<sup>135, 136, 137, 138, 139</sup>.

Aquest és el primer treball que ha intentat comparar les troballes ecogràfiques articulars entre un grup de pacients amb LES i comparar-los amb les troballes en pacients amb LES asimptomàtics. Podem suggerir, doncs, que en els pacients amb LES amb artràlgia inflamatòria de canells i mans que associen rigidesa matutina, pot ser interessant avaluar l'estat articular i periarticular ja que en moltes ocasions ens pot aportar informació addicional que pot ajudar al maneig d'aquests pacients.

De la mateixa manera, i donada la manca de treballs que descriguin les alteracions ecogràfiques articulars en pacients amb LES, vam voler descriure les troballes ecogràfiques presents en pacients amb LES i artràlgia inflamatòria de canells i dits de les mans. Tan sols quatre treballs previs relacionen troballes ecogràfiques articulars al LES en un nombre significatiu de pacients, els quals en ocasions eren asimptomàtics, i, en d'altres, eren simptomàtics. Com hem dit prèviament, derivat de l'ús de l'ecografia articular en l'artritis reumatoide, es pot valorar en escala de grisos la presència d'alteracions com el vessament articular, la hipertròfia sinovial, les erosions articulars, la tenosinovitis, les ruptures tendinoses; i mitjançant el PD, l'augment de la vascularització (senyal PD). Totes aquestes troballes poden trobar-se a les articulacions de canells i dits de mans, són considerades patològiques, des del punt de vista ecogràfic, i estan ben definides pel grup OMERACT<sup>194</sup>. Dins dels treballs que han avaluat als pacients amb LES a nivell articular, un grup ho va fer només a nivell de canells però sense tenir en compte la simptomatologia de

base<sup>135</sup>; un altre grup va demostrar la presència d'alteracions ecogràfiques com la sinovitis, el vessament articular, la tenosinovitis i la hipertròfia sinovial a nivell d'articulacions de les mans de pacients amb artritis a mans (per això segurament van mostrar una major prevalença d'aquestes alteracions que en el nostre treball)<sup>136</sup>; similars troballes van ser demostrades per un altre grup en fins a 58% dels genolls avaluats consecutivament, en aquest cas en pacients amb LES sense que el motiu de l'estudi d'imatge fos degut a cap tipus de clínica o simptomatologia<sup>137</sup>; finalment, un altre grup ha presentat dades similars a les nostres en el sentit de que fins al 80% de pacients amb LES presenten alteracions ecogràfiques patològiques a nivell de canells i dits de mans, quelcom significatiu al comparar-ho amb persones sanes, sense tampoc fer referència a la simptomatologia dels pacients<sup>138</sup>.

En el nostre treball vàrem trobar les següents alteracions ecogràfiques, majoritàriament, en els pacients simptomàtics: tenosinovitis extensors (39.2%), vessament ràdio-carpià (25%), senyal PD (21.4%), sinovitis ràdio-carpiana (13.2%), vessament metacarpo-falàngic (10.7%), vessament d'inter-falàngica proximal (7.1%) i tenosinovitis de flexors (7.1%). No es van trobar diferències entre les diferents troballes ecogràfiques i la simptomatologia dels pacients. Al grup control vam observar un pacient amb tenosinovitis d'extensors, i un pacient amb vessament metacarpo-falàngic.

Aquestes podríem dir, doncs, que són les troballes ecogràfiques patològiques més esperables en pacients amb LES als que se'ls avaluï mitjançant ecografia articular.

Una altra motivació del nostre treball va ser relacionar la presència d'alteracions ecogràfiques patològiques articulares a canells i dits de mans amb la presència d'activitat de la malaltia lúpica que suggereixi que la simptomatologia a estudi podria estar lligada a una malaltia lúpica activa. Aquestes alteracions estarien íntimament lligades, com hem vist anteriorment, a la presència de dolor articular inflamatori. Vàrem observar que els pacients simptomàtics mostraven majors puntuacions mitges, de forma significativa, a l'escala o índex d'activitat SLEDAI (2.54 vs. 1.25). De totes les variables serològiques d'activitat avaluades, només la

positivitat d'anticossos anti-DNAs (87.5% vs. 43.8%) i la presència d'una mitja de títols més elevats (82.6 vs 0.0) d'aquests anticossos van mostrar-se més presents, de forma significativa, al grup simptomàtic. Altres autors no han trobat relació entre les alteracions articulars per ecografia o per ressonància en pacients amb LES mitjançant SLEDAI, complement i velocitat de sedimentació globular<sup>135, 137, 140</sup>. Basant-nos en la nostra experiència entre dos grups homogenis en quant a la resta de variables analitzades (socio-demogràfiques, temps d'evolució del LES, tractament), aquestes troballes ens suggereixen que la clínica d'artràlgia inflamatòria de canells i dits de mans en pacients amb LES pot estar associada a la presència d'una major activitat lúpica de base. Per tant, podríem entendre aquesta simptomatologia com una expressió clínica més del LES, i que, per tant, caldria considerar necessari optimitzar el tractament. Per altra banda, personalment consideraria necessària aquesta optimització del tractament de fons si s'acompanyés d'altra simptomatologia o bé d'afectació de la funcionalitat, un cop demostrada que hi ha alguna de les alteracions ecogràfiques descrites en l'apartat anterior.

Mirant més enllà, si en el futur proper l'ecografia esdevé una tècnica habitual per al diagnòstic del dolor articular en el LES, podríem pensar que el diagnòstic i algunes de les mesures d'avaluació de l'activitat del LES podrien veure's modificades en funció del seu resultat. Per exemple, un pacient amb dolor articular que presenta sinovitis, vessament articular, o hipertròfia sinovial clares a l'ecografia en dues o més articulacions podria aportar informació substancial en diferents escenaris: de cara al diagnòstic, permetria comptabilitzar el criteri 'artritis' (amb la conseqüent implicació clínica i terapèutica); de cara a l'avaluació d'activitat, l'índex SLEDAI sumaria 4 punts de l'apartat 'artritis', al BILAG afegiria noves manifestacions del domini de l'aparell locomotor (incloent també la tenosinovitis), al SLAM afegiria puntuació de 2 a l'apartat 'artràlgia', o a l'ECLAM afegiria un punt a la presència d'artritis a les manifestacions articulars (o donat que l'artràlgia també puntua, donaria més consistència a aquesta manifestació).

La implicació d'aquests darrers supòsits tindria importància no sols en l'avaluació clínica de pacients amb LES si no també en la recerca i assaigs clínics.

Per tant, amb aquests dos treballs, crec que s'aporta nova informació o es confirma alguna informació prèvia ja coneguda que ajuda a entendre aquesta malaltia tan peculiar i també tan apassionant per la comunitat mèdica. Entendre millor què els passa als pacients amb LES amb determinada simptomatologia pot ajudar tant al diagnòstic, com a la correcta avaluació i a un millor enfocament terapèutic.

En definitiva, aquests nous coneixements haurien d'ajudar a una millor atenció mèdica dels pacients amb LES, objectiu de tot facultatiu quan s'enfronta amb un cas d'un pacient amb lupus que manifesta algun símptoma o queixa, esperant que naltros li aportem el coneixement necessari per a millorar la seva situació clínica.

## 7. Conclusions

## Conclusions

- La prevalença de clínica compatible amb Fibromiàlgia als pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic en una àrea concreta de la nostra regió Mediterrània és del 35.7%.
- La prevalença de clínica compatible amb Ansietat als pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic en una àrea concreta de la nostra regió Mediterrània és del 35.7%.
- La prevalença de clínica compatible amb Depressió als pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic en una àrea concreta de la nostra regió Mediterrània és del 19%.
- Hem pogut establir una clara relació entre la presència de clínica suggestiva de Fibromiàlgia en els pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic i la presència de símptomes suggestius d'Ansietat i/o Depressió.
- No hem observat relació entre la presència de clínica suggestiva de Fibromiàlgia en els pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic i la presència d'una major activitat de la malaltia lúpica.
- La presència de clínica compatible amb Fibromiàlgia en els pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic s'ha associat a una pitjor percepció de la qualitat de vida tant en el seu domini físic com en el mental.
- Hem observat una clara relació entre la presència d'artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans en els pacients amb Lupus Eritematos Sistèmic de la nostra regió Mediterrània i la presència d'alteracions ecogràfiques específiques articulars i periarticulars, apareixent en fins el 71.4% d'aquest grup de pacients.

- Aquestes troballes ecogràfiques específiques es descriuen, per ordre de freqüència, a continuació: tenosinovitis de d'extensors, vessament a l'articulació ràdio-carpiana, senyal Doppler positiva, sinovitis a l'articulació ràdio-carpiana, vessament a articulacions metacarp-falàngiques, vessament a articulacions interfalàngiques proximals, tenosinovitis de flexors.
- La presència d'artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans en els pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic de la nostra regió Mediterrània s'associa a la presència de major activitat lúpica mitjançant un índex d'activitat, i a més positivitat i a títols d'anticossos anti-DNAs més elevats.
- La presència de clínica d'artràlgies inflamatòries i rigidesa matutina a articulacions de les mans en els pacients amb Lupus Eritematós Sistèmic de la nostra regió Mediterrània s'ha associat a una pitjor percepció de la qualitat de vida en el seu domini físic, però no en el mental, i una tendència a presentar major discapacitat.

## 8. Bibliografia



- 
- <sup>1</sup> Hochberg MC. Rheumatology. 3rd Edition. Ed Mosby.
- <sup>2</sup> Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol*. 1990 Sep;17(9):1162-7.
- <sup>3</sup> Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994 Oct;53(10):675-80.
- <sup>4</sup> Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):551-8.
- <sup>5</sup> Ståhl-Hallengren C, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):685-91.
- <sup>6</sup> Siegel M, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):1-54
- <sup>7</sup> Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):1040-5.
- <sup>8</sup> Nossent JC. Course and prognostic value of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Aug;23(1):16-21.
- <sup>9</sup> Seleznick MJ, Fries JF. Variables associated with decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Oct;21(2):73-80.
- <sup>10</sup> Massardo L, Martínez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Aug;24(1):1-11.
- <sup>11</sup> Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995 Sep;34(9):866-72.
- <sup>12</sup> Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42(1):46-50.
- <sup>13</sup> Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Aug;21(1):55-64.
- <sup>14</sup> Escalante A, del Rincón I. Epidemiology and impact of rheumatic disorders in the United States Hispanic population. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Mar;13(2):104-10.
- <sup>15</sup> Studenski S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Polisson RP. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. *Arthritis Rheum*. 1987

---

Dec;30(12):1326-32.

<sup>16</sup> Prete PE, Majlessi A, Gilman S, Hamideh F. Systemic lupus erythematosus in men: a retrospective analysis in a Veterans Administration Healthcare System population. *J Clin Rheumatol*. 2001 Jun;7(3):142-50.

<sup>17</sup> Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus*. 1995 Apr;4(2):109-15.

<sup>18</sup> Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, Reisine ST, Rothfield NF. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1995 Sep;22(9):1663-8.

<sup>19</sup> Malaviya AN, Khan KM, Tiwari SC, Bhuyan UN. Systemic connective disease in India. VII. Deaths in systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India*. 1984 Apr;32(4):313-6.

<sup>20</sup> Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in São Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med*. 2001 Jun 25;161(12):1557.

<sup>21</sup> Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.

<sup>22</sup> Zikherman J, Hermiston M, Steiner D, Hasegawa K, Chan A, Weiss A. PTPN22 deficiency cooperates with the CD45 E613R allele to break tolerance on a non-autoimmune background. *J Immunol*. 2009 Apr 1;182(7):4093-106.

<sup>23</sup> Cunninghame Graham DS, Graham RR, Manku H, Wong AK, Whittaker JC, Gaffney PM, Moser KL, Rioux JD, Altshuler D, Behrens TW, Vyse TJ. Polymorphism at the TNF superfamily gene TNFSF4 confers susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):83-9.

<sup>24</sup> Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. 2010 Feb;16(2):47-57.

<sup>25</sup> Hom G, Graham RR, Modrek B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, Lee AT, Chung SA, Ferreira RC, Pant PV, Ballinger DG, Kosoy R, Demirci FY, Kamboh MI, Kao AH, Tian C, Gunnarsson I, Bengtsson AA, Rantapää-Dahlqvist S, Petri M, Manzi S, Seldin MF, Rönnblom L, Syvänen AC, Criswell LA, Gregersen PK, Behrens TW. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):900-9.

<sup>26</sup> Lu R, Vidal GS, Kelly JA, Delgado-Vega AM, Howard XK, Macwana SR, Dominguez N, Klein W, Burrell C, Harley IT, Kaufman KM, Bruner GR, Moser KL, Gaffney PM, Gilkeson GS, Wakeland EK, Li QZ, Langefeld CD, Marion MC, Divers J, Alarcón GS, Brown EE, Kimberly RP, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, McGwin G Jr, Vilá LM, Petri MA, Bae SC, Cho SK, Bang SY, Kim I, Choi CB, Martin J, Vyse TJ, Merrill JT, Harley JB, Alarcón-Riquelme ME; BIOLUPUS and GENLES Multicenter Collaborations, Nath SK, James JA, Guthridge JM. Genetic associations of LYN with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2009 Jul;10(5):397-403.

<sup>27</sup> Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, Vlasova IA, Davies LR, Baechler EC, Plenge RM, Koeth T, Ortmann WA, Hom G, Bauer JW, Gillett C, Burt N, Cunninghame Graham DS,

---

Onofrio R, Petri M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Rönnblom L, Nordmark G, Gregersen PK, Moser K, Gaffney PM, Criswell LA, Vyse TJ, Syvänen AC, Bohjanen PR, Daly MJ, Behrens TW, Altschuler D. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Apr 17;104(16):6758-63.

<sup>28</sup> Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, Sánchez E, Velázquez-Cruz R, Eriksson N, Wojcik J, Linga Reddy MV, Lima G, D'Alfonso S, Migliaresi S, Baca V, Orozco L, Witte T, Ortego-Centeno N; AADEA group, Abderrahim H, Pons-Estel BA, Gutiérrez C, Suárez A, González-Escribano MF, Martin J, Alarcón-Riquelme ME. STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1746-53.

<sup>29</sup> Kariuki SN, Moore JG, Kirou KA, Crow MK, Utset TO, Niewold TB. Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon-alpha by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2009 Jul;10(5):487-94.

<sup>30</sup> Jacob CO, Zhu J, Armstrong DL, Yan M, Han J, Zhou XJ, Thomas JA, Reiff A, Myones BL, Ojwang JO, Kaufman KM, Klein-Gitelman M, McCurdy D, Wagner-Weiner L, Silverman E, Ziegler J, Kelly JA, Merrill JT, Harley JB, Ramsey-Goldman R, Vila LM, Bae SC, Vyse TJ, Gilkeson GS, Gaffney PM, Moser KL, Langefeld CD, Zidovetzki R, Mohan C. Identification of IRAK1 as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Apr 14;106(15):6256-61.

<sup>31</sup> Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, Senenko L, Engel K, Lee YA, de Silva U, Bailey SL, Witte T, Vyse TJ, Kere J, Pfeiffer C, Harvey S, Wong A, Koskenmies S, Hummel O, Rohde K, Schmidt RE, Dominiczak AF, Gahr M, Hollis T, Perrino FW, Lieberman J, Hübner N. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2007 Sep;39(9):1065-7.

<sup>32</sup> Armstrong DL, Reiff A, Myones BL, Quismorio FP Jr, Klein-Gitelman M, McCurdy D, Wagner-Weiner L, Silverman E, Ojwang JO, Kaufman KM, Kelly JA, Merrill JT, Harley JB, Bae SC, Vyse TJ, Gilkeson GS, Gaffney PM, Moser KL, Putterman C, Edberg JC, Brown EE, Ziegler J, Langefeld CD, Zidovetzki R, Jacob CO. Identification of new SLE-associated genes with a two-step Bayesian study design. *Genes Immun*. 2009 Jul;10(5):446-56.

<sup>33</sup> Crispín JC, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. How signaling and gene transcription aberrations dictate the systemic lupus erythematosus T cell phenotype. *Trends Immunol*. 2008 Mar;29(3):110-5.

<sup>34</sup> Li Y, Harada T, Juang YT, Kyttaris VC, Wang Y, Zidanic M, Tung K, Tsokos GC. Phosphorylated ERM is responsible for increased T cell polarization, adhesion, and migration in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007 Feb 1;178(3):1938-47.

<sup>35</sup> Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont MC, Ranchin B, Fabien N, Cochat P, Pouteil-Noble C, Trolliet P, Durieu I, Tebib J, Kassai B, Ansieau S, Puisieux A, Eliaou JF, Bonnefoy-Bérard N. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2009 Jul;10(7):778-85.

<sup>36</sup> Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.

- 
- <sup>37</sup> Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
- <sup>38</sup> Crispin JC, Vargas MI, Alcocer-Varela J. Immunoregulatory T cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2004 Feb;3(2):45-51
- <sup>39</sup> Crispin JC, Vargas MI, Alcocer-Varela J. Immunoregulatory T cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2004 Feb;3(2):45-51.
- <sup>40</sup> Peng SL, Moslehi J, Robert ME, Craft J. Perforin protects against autoimmunity in lupus-prone mice. *J Immunol*. 1998 Jan 15;160(2):652-60.
- <sup>41</sup> Crispín JC, Tsokos GC. Human TCR-alpha beta+ CD4- CD8- T cells can derive from CD8+ T cells and display an inflammatory effector phenotype. *J Immunol*. 2009 Oct 1;183(7):4675-81.
- <sup>42</sup> Crispín JC, Tsokos GC. Human TCR-alpha beta+ CD4- CD8- T cells can derive from CD8+ T cells and display an inflammatory effector phenotype. *J Immunol*. 2009 Oct 1;183(7):4675-81.
- <sup>43</sup> Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. 2010 Feb;16(2):47-57.
- <sup>44</sup> Manderson AP, Botto M, Walport MJ.. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu. Rev Immunol* 2004;22:431-456.
- <sup>45</sup> Farkas L, Beiske K, Lund-Johansen F, Brandtzaeg P, Jahnsen FL. Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon- alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. *Am J Pathol* 2001;159:237-243.
- <sup>46</sup> Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J Med* 2008;358:929-939.
- <sup>47</sup> Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, Babini A, Moreno A, D'Cruz D, Khamashta MA. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:311-318.
- <sup>48</sup> McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med* 2005;11:85-89.
- <sup>49</sup> Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):1-14.
- <sup>50</sup> Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavila P, Domenech I, Aydintug AO, Jedryka-Goral A, de Ramon E, Galeazi M, Haga H-J, Mathieu A, Housiau F, Ingelmo M and Hughes GRV (European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus): Systemic Lupus Erythematosus Clinical and immunologic patterns of disease expresión in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*(1993)72: 113-124.

- 
- <sup>51</sup> Cardinali C, Caproni M, Fabbri P. The utility of the lupus band test on sun-protected non-lesional skin for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Jul-Aug;17(4):427-32.
- <sup>52</sup> Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 1;123(1):42-53.
- <sup>53</sup> Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 Feb;20(1):213-42.
- <sup>54</sup> Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):241-50. Erratum in: *J Am Soc Nephrol*. 2004 Mar;15(3):835-6.
- <sup>55</sup> Nossent JC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM, Huysen V, Berden JH, Swaak AJ. Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 1991;11(2):77-82.
- <sup>56</sup> The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608.
- <sup>57</sup> Miguel EC, Pereira CA, Baer L, Gomes RE, de Sá LC, Hirsch R, de Barros NG, de Navarro JM, Gentil V.. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine* 1994; 73: 224-32.
- <sup>58</sup> Amit M, Molad Y, Levy O, Wysenbeek AJ. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Jul-Aug;17(4):467-70.
- <sup>59</sup> Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, Lew RA, Khoshbin S. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache*. 2001 Mar;41(3):285-9.
- <sup>60</sup> Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993 Nov;19(4):795-814.
- <sup>61</sup> Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. *Arthritis Rheum*. 1994 Mar;37(3):307-15.
- <sup>62</sup> Denburg SD, Denburg JA, Carbotte RM, Fisk JD, Hanly JG. Cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993 Nov;19(4):815-31.
- <sup>63</sup> Segal AM, Calabrese LH, Ahmad M, Tubbs RR, White CS. The pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1985 Feb;14(3):202-24.
- <sup>64</sup> Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994 Feb;20(1):159-93.
- <sup>65</sup> Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P. Imaging findings in systemic lupus

---

erythematosus. *Radiographics*. 2004 Jul-Aug;24(4):1069-86.

<sup>66</sup> Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983 Dec;84(6):714-8.

<sup>67</sup> Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, Antunes VB, Jasinowodolinski D, Meirelles GS. Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics*. 2012 Jan-Feb;32(1):33-50.

<sup>68</sup> Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):469-80.

<sup>69</sup> Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med*. 1999 Feb;93(2):95-101.

<sup>70</sup> Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2000 Sep;6(5):424-9.

<sup>71</sup> Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, Graninger W, Hübsch P. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology*. 1995 Sep;196(3):835-40.

<sup>72</sup> Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000 Feb;55(2):159-66.

<sup>73</sup> Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum*. 1988 Apr;31(4):545-8.

<sup>74</sup> Schwab EP, Schumacher HR Jr, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Aug;23(1):8-15.

<sup>75</sup> Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest*. 2008 Jan;133(1):271-80.

<sup>76</sup> Stojanovich L, Kontic M, Djokovic A, Ilijevski N, Stanisavljevic N, Marisavljevic D. Pulmonary events in antiphospholipid syndrome: influence of antiphospholipid antibody type and levels. *Scand J Rheumatol*. 2012 May;41(3):223-6.

<sup>77</sup> Chung WS, Lin CL, Chang SN, Lu CC, Kao CH. Systemic lupus erythematosus increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014 Apr;12(4):452-8.

<sup>78</sup> Prabu A, Gordon C. Pulmonary arterial hypertension in SLE: what do we know? *Lupus*. 2013 Oct;22(12):1274-85.

<sup>79</sup> Luo YF, Robbins IM, Karatas M, Brixey AG, Rice TW, Light RW. Frequency of pleural effusions in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Chest*. 2011 Jul;140(1):42-7.

- 
- <sup>80</sup> Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:854941.
- <sup>81</sup> Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, Diot E. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Rev Mal Respir*. 2010 Oct;27(8):e66-78.
- <sup>82</sup> Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 4:iv8-13.
- <sup>83</sup> Perricone C, Ciccacci C, Ceccarelli F, Di Fusco D, Spinelli FR, Cipriano E, Novelli G, Valesini G, Conti F, Borgiani P. TRAF3IP2 gene and systemic lupus erythematosus: association with disease susceptibility and pericarditis development. *Immunogenetics*. 2013 Oct;65(10):703-9.
- <sup>84</sup> Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
- <sup>85</sup> Villa-Forte A, Mandell BF. Cardiovascular disorders and rheumatic disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2011 Sep;64(9):809-17.
- <sup>86</sup> Crozier IG, Li E, Milne MJ, Nicholls MG. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990;65:1145-8.
- <sup>87</sup> Sasson Z, Rasooly Y, Chow CW, Marshall S, Urowitz MB. Impairment of left ventricular diastolic function in systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol*. 1992 Jun 15;69(19):1629-34.
- <sup>88</sup> Ashrafi R, Garg P, McKay E, Gosney J, Chuah S, Davis G. Aggressive cardiac involvement in systemic lupus erythematosus: a case report and a comprehensive literature review. *Cardiol Res Pract*. 2011 Feb 15;2011:578390.
- <sup>89</sup> Appenzeller S, Pineau CA, Clarke AE. Acute lupus myocarditis: Clinical features and outcome. *Lupus*. 2011 Aug;20(9):981-8.
- <sup>90</sup> Apte M, McGwin G Jr, Vilá LM, Kaslow RA, Alarcón GS, Reveille JD; LUMINA Study Group. Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort (LV). [corrected]. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):362-7.
- <sup>91</sup> Youinou P, Le Dantec C, Bendaoud B, Renaudineau Y, Pers JO, Jamin C. Endothelium, a target for immune-mediated assault in connective tissue disease. *Autoimmun Rev*. 2006 Mar;5(3):222-8.
- <sup>92</sup> Azarpazhooh MR, Mokhber N, Orouji E, Chambers BR, Hatef MR, Rezaieyazdi Z, Sedighi S, Foroghpoor M, Velayati A, Gharavi MM. Microembolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *Can J Neurol Sci*. 2010 May;37(3):371-5.
- <sup>93</sup> Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J*. 2007 Aug;28(15):1797-804.
- <sup>94</sup> Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2003 Dec 18;349(25):2379-80.

- 
- <sup>95</sup> Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, Pego-Reigosa JM; Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER); Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER). National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin*. 2014 Jan-Feb;10(1):17-24.
- <sup>96</sup> Kampitak T. Fatal Kikuchi-Fujimoto disease associated with SLE and hemophagocytic syndrome: a case report. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug;27(8):1073-5.
- <sup>97</sup> Haakenstad AO, Mannik M. Saturation of the reticuloendothelial system with soluble immune complexes. *J Immunol*. 1974 May;112(5):1939-48.
- <sup>98</sup> Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2000 Sep;12(5):379-85.
- <sup>99</sup> Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 28;16(24):2971-7.
- <sup>100</sup> Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med*. 1982 Oct;73(4):525-31.
- <sup>101</sup> Ju JH, Min JK, Jung CK, Oh SN, Kwok SK, Kang KY, Park KS, Ko HJ, Yoon CH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Lupus mesenteric vasculitis can cause acute abdominal pain in patients with SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 May; 5(5):273-81.
- <sup>102</sup> Neshar G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL, Dahan D, Baer A, Alberton J, Izbicki G, Hersch M. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Feb;35(4):260-7.
- <sup>103</sup> Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1982 Jan;61(1):25-32.
- <sup>104</sup> Saab S, Corr MP, Weisman MH. Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. *J Rheumatol*. 1998 Apr;25(4):801-6.
- <sup>105</sup> Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, Oono S, Nagasawa K. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000 Sep;59(9):705-8.
- <sup>106</sup> Galindo-Rodríguez G, Aviña-Zubieta JA, Pizarro S, Díaz de León V, Saucedo N, Fuentes M, Lavalle C. Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus: an open trial. *Am J Med*. 1999 Jan;106(1):65-9.
- <sup>107</sup> Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 1995 Mar-Apr;13(2):137-41.
- <sup>108</sup> Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF, Voskuyl AE, Bultink IE. Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2013 Jun;24(6):1827-33.



- 
- <sup>109</sup> Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus*. 2013 Apr;22(5):409-16.
- <sup>110</sup> Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, Blodgett JK, Allen LG, Cheronis JC, Kotzin BL. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1991 Jan;90(1):54-62.
- <sup>111</sup> Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, Khairy W, Mahmoud RM. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008 Nov;27(11):1377-85.
- <sup>112</sup> Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A, Ortona E. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol*. 2009 Jul 25;212(1-2):3-9.
- <sup>113</sup> Eber T, Chapman J, Shoenfeld Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus*. 2005;14(8):571-5.
- <sup>114</sup> Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Apr;36(5):297-315.
- <sup>115</sup> Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med*. 1993 Mar-Apr;55(2):219-28.
- <sup>116</sup> Nery FG, Borba EF, Viana VS, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;32(3):695-700.
- <sup>117</sup> Lim L, Ron MA, Ormerod IE, David J, Miller DH, Logsdail SJ, Walport MJ, Harding AE. Psychiatric and neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1988 Jan;66(249):27-38.
- <sup>118</sup> Walker SE, Smarr KL, Parker JC, Weidensaul DN, Nelson W, McMurray RW. Mood states and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus treated with bromocriptine. *Lupus*. 2000;9(7):527-33.
- <sup>119</sup> Shortall E, Isenberg D, Newman SP. Factors associated with mood and mood disorders in SLE. *Lupus*. 1995 Aug;4(4):272-9.
- <sup>120</sup> Seguí J, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, de Flores T, Cervera R, Valdés M, Font J, Ingelmo M. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*. 2000;9(8):584-8.
- <sup>121</sup> Alarcón GS, McGwin G Jr, Uribe A, Friedman AW, Roseman JM, Fessler BJ, Bastian HM, Baethge BA, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA). XVII. Predictors of self-reported health-related quality of life early in the disease course. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):465-74.
- <sup>122</sup> Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus:

---

characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47(10):1498-502.

<sup>123</sup> Bachen E, Chesney M, Criswell A. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 822-9.

<sup>124</sup> Vermeulen M, Huizinga TW. [Neurological or psychiatric symptoms in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): terminological problems, pathogenesis, diagnosis and therapy]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2006 Feb 18;150(7):367-72.

<sup>125</sup> Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Prevalence and predictors of depression in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:799-804.

<sup>126</sup> Zakeri Z, Shakiba M, Narouie B, Mladkova N, Ghasemi-Rad M, Khosravi A. Prevalence of depression and depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: Iranian experience. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1179-87.

<sup>127</sup> Waldheim E, Elkan AC, Pettersson S, van Vollenhoven R, Bergman S, Frostegård J, Welin Henriksson E. Health-related quality of life, fatigue and mood in patients with SLE and high levels of pain compared to controls and patients with low levels of pain. *Lupus*. 2013 Oct;22(11):1118-27.

<sup>128</sup> Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):99-116.

<sup>129</sup> Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: the importance of arthritis/arthritis as the initial symptom. *Acta Med Okayama*. 2003 Aug;57(4):187-90.

<sup>130</sup> Wallace DJ, Podes IT, Weiner J, Klinenberg JR, Forouzes Sand Dubois E. Systemic lupus erythematosus-survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* (1981)245:934-938.

<sup>131</sup> Rap CA, Berner B, Muler GA and Reus-Borst MA: Long-term analysis of clinical disease activity and chronic organ involvement damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* (2002)61:521-53.

<sup>132</sup> Halberg P, Alsbjorn B, Balslov JT, Gerstoft J, Lorenzen I, Ulman S and Wik A: Systemic lupus erythematosus: Follow-up of 148 patients: Classification, clinical and laboratory findings, course and outcome. *Clin Rheumatol* (1987)6:13-2.

<sup>133</sup> Larsen RA and Solheim BG. Family studies in systemic lupus erythematosus. V. Presence of antinuclear factors (ANTFs) in relatives and spouses of selected SLE probands. *Acta Med Scand* (1972) 543 (Supl):5-6.

<sup>134</sup> Dubois EL and Tuffaneli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA*(1964)190:104-11.

<sup>135</sup> Iagnocco A, Ossandon A, Coari G, Conti F, Priori R, Alessandri C, Valesini G. Wrist joint involvement in systemic lupus erythematosus. An ultrasonographic study. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 621-624.

<sup>136</sup> Wright S, Filipucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: an ultrasound pictorial essay. *Lupus* 2006; 15: 501-506.

- 
- <sup>137</sup> Ossandon A, Iagnocco A, Alessandri C, Priori R, Conti F, Valesini G.. Ultrasonographic depiction of knee joint alterations in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:329–32.
- <sup>138</sup> DelleSedie A, Riente L, Scirè CA, Iagnocco A, Filippucci E, Meenagh G, Possemato N, Grassi W, Valesini G, Montecucco CA, Bombardieri S.. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIV. Sonographic evaluation of wrist and hand joint and tendon involvement in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:897–901.
- <sup>139</sup> Torrente-Segarra V, Lisbona-Pérez M, Rotes-Sala D, Castro-Oreiro S, Carbonell-Abelló J. Clinical, biological and ultrasonographic remission in a patient with musculoskeletal systemic lupus erythematosus with rituximab. *Lupus* 2009;18:270–2.
- <sup>140</sup> Saketkoo LA, Quinet R. Revisiting Jaccoud arthropathy as an ultrasound diagnosed erosive arthropathy in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2007;13:322–7.
- <sup>141</sup> Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Lafon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 375–381
- <sup>142</sup> Naredo E, Collado P, Cruz A, Palop MJ, Cabero F, Richi P, Carmona L, Crespo M.. Longitudinal power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammatory activity in early rheumatoid arthritis: predictive value in disease activity and radiologic progression. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 116–124.
- <sup>143</sup> Friedman AW, Tewi MB, Ahn C, McGwin G Jr, Fessler BJ, Bastian HM, Baethge BA, Reveille JD, Alarcón GS; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XV. Prevalence and correlates of fibromyalgia. *Lupus* 2003;12(4):274-9.
- <sup>144</sup> Middleton G, McFarlin J, Lipsky P. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 1994; 37: 1181-8.
- <sup>145</sup> Handa R, Aggarwal P, Wali JP, Wig N, Dwivedi SN. Fibromyalgia in Indian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 475-8.
- <sup>146</sup> Morand EF, Miller MH, Whittingham S, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1994 Jun;3(3):187-91.
- <sup>147</sup> Gladman DD, Urowitz MB, Gough J, MacKinnon A. Fibromyalgia is a major contributor to quality of life in lupus. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2145-8.
- <sup>148</sup> Karaaslan Y, Oztürk M, Haznedaroğlu S. Secondary fibromyalgia in Turkish patients with rheumatologic disorders. *Lupus*. 1999;8(6):486.
- <sup>149</sup> Akkasilpa S, Goldman D, Magder LS, Petri M. Number of fibromyalgia tender points is associated with health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2005 Jan;32(1):48-50.
- <sup>150</sup> Staud R. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for fibromyalgia? *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Dec;8(6):430-5.

- 
- <sup>151</sup> Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Aug;25(1):25-8.
- <sup>152</sup> Valencia-Flores M, Cardiel MH, Santiago V, Resendiz M, Castaño VA, Negrete O, Rosenberg C, García-Ramos G, Alcocer J, Alarcón-Segovia D. Prevalence and factors associated with fibromyalgia in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(1):4-10.
- <sup>153</sup> López-Osa A, Jiménez-Alonso J, García-Sánchez A, Sánchez-Tapia C, Pérez M, Peralta MI, Gutierrez-Cabello F, Morente G. Fibromyalgia in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8(4):332-3.
- <sup>154</sup> Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, Karlson EW. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):82-8.
- <sup>155</sup> Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 Apr;14(1):99-116.
- <sup>156</sup> Valoración clínica del Lupus Eritematoso Sistémico. I Rúa-Figueroa, JM Pego Reigosa. 2012. Ed GSK.
- <sup>157</sup> Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.
- <sup>158</sup> Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993 Apr;20(4):657-60. Erratum in: *J Rheumatol* 1993 Jun;20(6):1091.
- <sup>159</sup> Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, McHugh N, Snaith ML, Zoma AS. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med.* 1988 Nov;69(259):927-37.
- <sup>160</sup> Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989 Sep;32(9):1107-18.
- <sup>161</sup> Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, Bombardieri S. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1992 Sep-Oct;10(5):549-54.
- <sup>162</sup> Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol.* 1992 Jan;19(1):53-9.
- <sup>163</sup> Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA, Isenberg DA. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997 Aug;24(8):1608-14.

- 
- <sup>164</sup> Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, Alonso J. [The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments]. *Gac Sanit*. 2005 Mar-Apr;19(2):135-50.
- <sup>165</sup> Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, Persse LJ, Svilar GM, Coulton CJ. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1993 Jun;20(6):972-6.
- <sup>166</sup> McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, Bruce IN, Ahmad Y, Gordon C, Peers K, Isenberg D, Ferenkeh-Koroma A, Griffiths B, Akil M, Maddison P, Teh LS. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug 15;57(6):972-9.
- <sup>167</sup> Hale ED, Treharne GJ, Norton Y, Lyons AC, Douglas KM, Erb N, Kitis GD. 'Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(8):532-40.
- <sup>168</sup> Leong KP, Kong KO, Thong BY, Koh ET, Lian TY, Teh CL, Cheng YK, Chng HH, Badsha H, Law WG, Lau TC, Chew LC, Ho HJ, Pong LY, Hoi LS, Sangeetha N, Chan SP, Howe HS. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL). *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1267-76.
- <sup>169</sup> Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143-51.
- <sup>170</sup> Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
- <sup>171</sup> Jaime Calvo-Alén, Lucía Silva-Fernández, Eduardo Úcar-Angulo, José María Pego-Reigosa, Alejandro Olivé, Carmen Martínez-Fernández, Víctor Martínez-Taboada, José Luis Marenco, Estíbaliz Loza, Javier López-Longo, Juan Jesús Gómez-Reino, María Galindo-Izquierdo, Antonio Fernández-Nebro, María José Cuadrado, María Ángeles Aguirre-Zamorano, Antonio Zea-Mendoza, Íñigo Rúa-Figueroa. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatología Clínica* 2013;9(5):281-296.
- <sup>172</sup> Blanco FJ, Gómez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodríguez-Valverde V, Rosas JC, Gómez de la Camara A, Pascual E. Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1998;7(3):159-63.
- <sup>173</sup> Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol*. 1995 Jul;22(7):1259-64.

- 
- <sup>174</sup> Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990 Jan;33(1):37-48.
- <sup>175</sup> Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum.* 1995 Feb;38(2):274-83.
- <sup>176</sup> Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, Medsger TA Jr, Ziegler G, Klippel JH, Hadler NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Grayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EV. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum.* 1982 Jun;25(6):601-11.
- <sup>177</sup> Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol.* 1995 Jul;22(7):1265-70.
- <sup>178</sup> Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus.* 1997;6(3):248-53.
- <sup>179</sup> Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, García-Carrasco M, Torras A, Sisó A, Darnell A, Ingelmo M. Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *QJM.* 2001 Jan;94(1):19-26.
- <sup>180</sup> Dohrenbusch R, Grüterich M, Genth E. Fibromyalgia and Sjögren syndrome--clinical and methodological aspects. *Z Rheumatol.* 1996 Jan-Feb;55(1):19-27.
- <sup>181</sup> Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, Xavier RM. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun 15;61(6):794-800.
- <sup>182</sup> Kiani AN, Petri M. Quality-of-life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Aug;12(4):250-8.
- <sup>183</sup> Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy ML, Rozenberg S, Bourgeois P, Fautrel B. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):67-76.
- <sup>184</sup> Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271-7.
- <sup>185</sup> Milligan SE, Hom DL, Ballou SP, Persse LJ, Svilar GM, Coulton CJ. An assessment of the Health Assessment Questionnaire functional ability index among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993 Jun;20(6):972-6.
- <sup>186</sup> Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc).* 1998 Oct 10;111(11):410-6.

- 
- <sup>187</sup> Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* 1998 Nov;51(11):1171-8.
- <sup>188</sup> Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E; Grupo De Validación En Español De Escalas Psicométricas (GVEEP). Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales. *Med Clin* 2002; 13: 493-9.
- <sup>189</sup> Katzav A, Solodeev I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, Zhang W, Reichlin M, Shoenfeld Y. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):938-48.
- <sup>190</sup> Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Apr;36(5):297-315.
- <sup>191</sup> Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B; Episer Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 519-26.
- <sup>192</sup> Näring GW, Van Lankveld W, Geenen R. Somatoform dissociation and traumatic experiences in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 872-7.
- <sup>193</sup> Abu-Shakra M, Mader R, Langevitz P, Friger M, Codish S, Neumann L, Buskila D. Quality of life in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):306-9.
- <sup>194</sup> Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, Filippucci E, Backhaus M, D'Agostino MA, Sanchez EN, Iagnocco A, Schmidt WA, Bruyn GA, Kane D, O'Connor PJ, Manger B, Joshua F, Koski J, Grassi W, Lassere MN, Swen N, Kainberger F, Klauser A, Ostergaard M, Brown AK, Machold KP, Conaghan PG; OMERACT 7 Special Interest Group. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-7.