

**Manifestaciones hematológicas poco frecuentes en el
lupus eritematoso sistémico: púrpura trombótica
trombocitopénica, aplasia pura de células rojas y
síndrome hemofagocítico. Estudio descriptivo en una
serie de pacientes del registro español de pacientes
con lupus eritematoso sistémico (RELESSER)**

Autora: Ana J. Lois Iglesias

Tesis doctoral UDC, 2016.

Directores:

Dr. J. M. Pego Reigosa

Dr. F. J. de Toro Santos

Departamento de Medicina¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

¹ Programa regulado por el RD 99/2011.

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS POCO
FRECUENTES EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:
PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA, APLASIA
PURA DE CÉLULAS ROJAS Y SÍNDROME
HEMOFAGOCÍTICO. ESTUDIO DESCRIPTIVO EN UNA
SERIE DE PACIENTES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
(RELESSER)**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Ana Lois Iglesias

Directores:

Dr. J. M. Pego Reigosa

Dr. F. J. de Toro Santos

A Coruña, 2016

Informe de los directores de la tesis doctoral

El Dr. Francisco Javier De Toro Santos y el Dr. Jose María Pego Reigosa

Certifican:

Que D^a **Ana Josefina Lois Iglesias**, licenciada en Medicina, ha realizado bajo nuestra supervisión y dirección el trabajo titulado **“Manifestaciones hematológicas poco frecuentes en el lupus eritematoso sistémico: púrpura trombótica trombocitopénica, aplasia pura de células rojas y síndrome hemofagocítico.**

Estudio descriptivo en una serie de pacientes del registro español de pacientes con lupus eritematoso sistémico (RELESSER)”.

Que este trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos este documento en A Coruña, a 30 de Septiembre de 2016.

D. Francisco Javier de Toro Santos

D. José María Pego Reigosa

A mi familia

Agradecimientos:

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a mis directores, el Dr. Francisco Javier de Toro Santos y el Dr. José María Pego Reigosa, por todo el tiempo que le han dedicado a este trabajo, por el apoyo que me han dado estos últimos años y por todas las oportunidades que me han brindado durante este tiempo.

Quiero agradecer la colaboración a los miembros del grupo de trabajo de enfermedades autoinmunes sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EASSER) y RELESSER. En mayor medida quiero darle las gracias a todos los miembros de RELESSER de los hospitales: Hospital Universitario de A Coruña, Hospital Meixoeiro de Vigo, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Complejo Hospitalario de Navarra, Hospital Universitario de la Princesa, Hospital Universitario de Donostia, Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Regional Universitario de Carlos Haya, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Hospital Universitario San Cecilio, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Hospital Comarcal de Monforte, Hospital Universitario Dr Peset y Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (en especial al Dr. Antonio Zea, mi maestro en lupus), que contribuyeron con sus pacientes para la realización de este estudio.

Quiero agradecerles al Dr. Víctor del Campo y a Vanessa Balboa su ayuda con los programas y cálculos estadísticos.

También quiero darle las gracias a nuestros pacientes de los que tanto aprendemos día a día.

Por último quiero dedicarle este trabajo a toda mi familia y a las personas importantes en mi vida, en especial:

A mi marido Alberto, por animarme y apoyarme en todo momento, por ayudarme siempre en todo lo posible (y con el mejor humor imaginable). ¡Gracias!

A nuestros hijos, Alberto y Sofía por todo su cariño cada día.

A mis padres, por todo lo que me han dado a lo largo de mi vida, por su apoyo incondicional y por su ayuda para alcanzar mis metas.

A mis suegros, por toda su ayuda y cariño.

Y finalmente, gracias a todos los que de una u otra manera han ayudado a que este trabajo haya podido al fin ver la luz.

A todos vosotros, muchas gracias.

Resumen

Introducción: las manifestaciones hematológicas del lupus eritematoso sistémico (LES) son frecuentes. Sin embargo, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), la aplasia pura de células rojas (APCR) y el síndrome hemofagocítico (SH) tienen una baja prevalencia.

Objetivo: describir los pacientes incluidos en el registro nacional de LES de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) con estas tres manifestaciones y analizarlos comparativamente con los casos descritos en la literatura.

Métodos: estudio clínico-epidemiológico, retrospectivo, observacional, multicéntrico con base hospitalaria de los pacientes de RELESSER diagnosticados de PTT, APCR o SH y de su evolución a medio y largo plazo. Revisión bibliográfica de los casos publicados hasta junio de 2016.

Resultados: de los 3.658 pacientes incluidos en RELESSER se detectaron 19 casos de PTT, 5 de APCR y 7 de SH (prevalencia <0.5%). La mayoría se presentaron tras el diagnóstico de LES. Los principales desencadenantes fueron infecciones y actividad grave del lupus eritematoso sistémico. La mayoría de los pacientes requirieron ingreso hospitalario, así como tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores. La PTT y el SH presentaron un 10,5% y 28,6% de recidivas y una mortalidad del 10,5% y 14,2%, respectivamente.

Conclusiones: la prevalencia de la PTT, la APCR y el SH en el LES es baja (<0,5%). Su diagnóstico suele realizarse tras el diagnóstico de LES. La PTT y el SH son particularmente graves, ocasionando ingresos prolongados de los pacientes y múltiples terapias. Puesto que la tasa de mortalidad de la PTT y el SH es significativa, debe realizarse un diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones con el fin de reducir dicha mortalidad.

Resumo:

Introdución: as manifestacións hematolóxicas do lupus eritematoso sistémico (LES) son frecuentes. Sen embargo a púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), a aplasia pura de células vermellas (APCV) e a síndrome hemofagocítica (SH) teñen una baixa prevalencia.

Obxectivo: describir os doentes incluídos no Rexistro nacional de lupus da Sociedade Española de Reumatoloxía (RELESSER), con estas tres manifestacións e analizarlos comparativamente cos casos descritos na literatura.

Métodos: estudo clínico-epidemiolóxico, retrospectivo, observacional, multicéntrico con base hospitalaria dos doentes de RELESSER diagnosticados de PTT, APCV o SH e da súa evolución a medio e longo prazo. Revisión bibliográfica dos casos publicados hasta xuño de 2016.

Resultados: dos 3.658 pacientes incluídos en RELESSER se detectaron 19 casos de PTT, 5 casos de APCV e 7 casos de SH (prevalencia <0,5%). A maioría presentáronse despois do diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Os principais desencadenantes foron as infeccións e a actividade grave do lupus eritematoso sistémico. A maioría dos pacientes precisaron ingreso hospitalario, así como tratamento con glucocorticoides e inmunosupresores. A púrpura trombótica trombocitopénica e a síndrome hemofagocítica presentaron un 10,5% y 28,6% de recidivas e unha mortalidade del 10,5% y 14,2%, respectivamente.

Conclusións: a prevalencia da PTT, a APCV e a SH no LES é baixa (<0.5%). O seu diagnóstico adoita ser despois do diagnóstico do LES. A PTT e a SH son particularmente graves, ocasionando ingresos prolongados dos doentes e múltiples terapias. Posto que a taxa de mortalidade na PTT e na SH é significativa, debe realizarse un diagnóstico e tratamento precoz das complicacións con fin de reducir dita mortalidade.

Abstract:

Introduction: Hematologic manifestations are common in systemic lupus erythematosus (SLE). However, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), pure red cell aplasia (PRCA) and hemophagocytic syndrome (HS) are unfrequent.

Objective: to describe the patients with systemic lupus erythematosus included in the National Register of lupus of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER) with these manifestations, and to analyze such patients comparatively with the cases described in the literature.

Methods: a clinical, epidemiological, retrospective, observational, multicentric study, hospital based of RELESSER patients diagnosed with TTP, PRCA and HS. Study of medium and long term outcomes. Review of the literatura until June 2016.

Results: from the 3,658 patients included in RELESSER, 19 cases of TTP, 5 cases of PRCA and 7 cases of HS (prevalence <0.5%) were detected. The majority of the cases occurred after the diagnosis of SLE. Infections and severe activity of systemic lupus erythematosus were the major triggers. Most of the patients required hospitalization and treatment with corticosteroids and immunosuppressive drugs. The TTP and HS presented 10.5% and 28.6% of relapses, and a mortality rate of 10.5% and 14.2% respectively.

Conclusions: The prevalence of TTP, PRCA and HS in SLE is low (<0.5%). The diagnosis is usually made after SLE diagnosis. TTP and HS are specially serious, causing long hospitalizations and needing multiple therapies. As the mortality rate in TTP and HS is significative, an early diagnose and treatment is important to decrease the mortality.

Índice

Resumen	11
Abreviaturas	17
Introducción.....	25
Lupus eritematoso sistémico: revisión histórica.....	25
Incidencia y prevalencia del lupus eritematoso sistémico	29
Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico	31
Manifestaciones clínicas	37
Manifestaciones hematológicas del lupus eritematoso sistémico	37
Valoración de la situación clínica del lupus eritematoso sistémico.....	56
Evaluación de la actividad.....	56
Evaluación del daño.....	57
Justificación y objetivos.....	61
Material y métodos	65
Registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología.....	65
Manifestaciones hematológicas poco frecuentes	67
Análisis de los datos.....	69
Revisión de la bibliografía.....	69
Resultados	73
Resultados del estudio de los pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica y lupus eritematoso sistémico	73
Resultados del estudio de los pacientes con aplasia pura de células rojas y lupus eritematoso sistémico.....	109
Resultados del estudio de los pacientes con síndrome hemofagocítico y lupus eritematoso sistémico.....	121
Discusión.....	143
Púrpura trombótica trombocitopénica	143
Aplasia pura de células rojas.....	149
Síndrome hemofagocítico.....	154
Conclusiones	163
Comunicaciones a congresos y publicaciones	167
Comunicaciones orales.....	167
Pósters y publicaciones en congresos.....	169
Publicaciones en revistas indexadas en el Journal Citation Reports (JCR).....	172
Premios	173
Bibliografía.....	177
Anexos	189
Anexo 1. Índice SLEDAI. Modificación SELENA.....	189
Anexo 2. Índice de daño SLICC/ACR.....	191
Anexo 3. Informe del comité ético de investigación clínica	193
Anexo 4. Manual del investigador	195
Anexo 5. Publicación.....	205

Índice de Tablas

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1971.....	31
Tabla 2. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1982.....	32
Tabla 3. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1997.....	34
Tabla 4. Criterios clínicos de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 2012.....	36
Tabla 5. Criterios inmunológicos de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 2012.....	37
Tabla 6. Principales causas de anemia en el LES.....	38
Tabla 7. Clasificación de la aplasia pura de células rojas.....	48
Tabla 8. Posibles etiologías del síndrome hemofagocítico secundario.....	52
Tabla 9. Criterios diagnósticos de la sociedad HLH-2004 para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico.....	53
Tabla 10. Criterios diagnósticos preliminares para el síndrome hemofagocítico como complicación de LES juvenil.....	54
Tabla 11. Sistemas que habían presentado actividad por el lupus eritematoso sistémico antes de la purpura trombótica trombocitopénica.....	74
Tabla 12. Afectación serológica de los pacientes por el lupus eritematoso sistémico.....	75
Tabla 13. Tratamientos recibidos para el lupus eritematoso sistémico previos a la púrpura trombótica trombocitopénica.....	78
Tabla 14. Sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico en el momento del diagnóstico de la purpura trombótica trombocitopénica.....	80
Tabla 15. Sistemas con actividad en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica.....	83
Tabla 16. Puntuaciones medias (\pm D.E.) de los índices SLEDAI y SDI al diagnóstico de la purpura trombótica trombocitopénica.....	87
Tabla 17. Resultados analíticos en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica.....	88
Tabla 18. Número de líneas de tratamiento y de fármacos utilizados.....	92
Tabla 19. Comparación de las características clínicas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.....	98
Tabla 20. Comparación de las características analíticas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.....	99
Tabla 21. Comparación de las características clínicas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.....	100
Tabla 22. Comparación de las características analíticas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.....	101

Tabla 23. Número de sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico durante su evolución, pacientes del grupo 1.	103
Tabla 24. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico del grupo 1 antes, durante y después de la púrpura trombótica trombocitopénica y su desenlace.	104
Tabla 25. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico del grupo 2 durante y después de la púrpura trombótica trombocitopénica y su desenlace.	106
Tabla 26. Cronología del lupus eritematoso sistémico y la aplasia pura de células rojas.	109
Tabla 27. Manifestaciones del lupus eritematoso sistémico previas a la aplasia pura de células rojas.	110
Tabla 28. Tratamientos para el lupus eritematoso sistémico previos a la aplasia pura de células rojas.	111
Tabla 29. Índices de actividad y daño del lupus eritematoso sistémico al diagnóstico de la aplasia pura de células rojas.	112
Tabla 30. Resultados analíticos al diagnóstico de la aplasia pura de células rojas.	113
Tabla 31. Estudios microbiológicos realizados al diagnóstico de la aplasia pura de células rojas.	114
Tabla 32. Datos cronológicos de la evolución del lupus eritematoso sistémico y la aplasia pura de células rojas.	118
Tabla 33. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico antes, durante y después de la aplasia pura de células rojas y su desenlace.	120
Tabla 34. Evolución temporal de los índices SLEDAI y SDI.	121
Tabla 35. Evolución cronológica del lupus eritematoso sistémico y del síndrome hemofagocítico.	122
Tabla 36. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico previas al síndrome hemofagocítico.	123
Tabla 37. Tratamientos recibidos para el lupus eritematoso sistémico antes del síndrome hemofagocítico.	124
Tabla 38. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico al diagnóstico del síndrome hemofagocítico.	125
Tabla 39. Evolución de las manifestaciones clínicas del síndrome hemofagocítico del paciente S2.	134
Tabla 40. Evolución de las manifestaciones analíticas del síndrome hemofagocítico del paciente S2.	135
Tabla 41. Evolución de las manifestaciones clínicas del síndrome hemofagocítico del paciente S4.	136
Tabla 42. Evolución de las manifestaciones analíticas del síndrome hemofagocítico del paciente S4.	137
Tabla 43. Tiempos de evolución del lupus eritematoso sistémico y del síndrome hemofagocítico.	138

Tabla 44. Evolución de los índices SLEDAI y SDI en los pacientes con síndrome hemofagocítico.....	139
Tabla 45. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico antes, durante y después del síndrome hemofagocítico y su desenlace.....	139
Tabla 46. Relación cronológica entre purpura trombótica trombocitopénica y lupus eritematoso sistémico en las series publicadas.....	143
Tabla 47. Comparación de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en pacientes con lupus eritematoso sistémico en RELESSER y la bibliografía.....	148
Tabla 48. Cronología entre el lupus eritematoso sistémico y la aplasia pura de células rojas.....	150

Índice de Figuras

Algoritmo 1. Manejo terapéutico de la PTT.....	46
Gráfico 1. Distribución del número de sistemas afectados por paciente.....	75
Gráfico 2. Número de sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 1.....	80
Gráfico 3. Número de sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica del grupo 2.....	83
Gráfico 4. Manifestaciones clínicas de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 1.....	85
Gráfico 5. Manifestaciones clínicas de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 2.....	86
Gráfico 6. Manifestaciones clínicas de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 3.....	87
Gráfico 7. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 1.....	94
Gráfico 8. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 1 del grupo 2.....	96
Gráfico 9. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 2 del grupo 2.....	96
Gráfico 10. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 3 del grupo 2.....	96
Gráfico 11. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 4 del grupo 2.....	96
Gráfico 12. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 5 del grupo 2.....	96
Gráfico 13. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica del grupo 3.....	97
Gráfico 14. Evolución de los índices SLEDAI y SDI en el grupo 1.....	106
Gráfico 15. Evolución de los índices SLEDAI y SDI en el grupo 2.....	107
Gráfico 16. Resumen cronológico de los tratamientos administrados para la aplasia pura de células rojas.....	117

Abreviaturas

- AAS: ácido acetilsalicílico.
- ACR: American college of rheumatology.
- AINES: antiinflamatorios no esteroideos.
- ANA: anticuerpos antinucleares.
- Anti-dsDNA: anticuerpos anti ácido desoxirribonucleico de doble cadena.
- anti-Sm: anti-Smith.
- Anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral.
- APCR: aplasia pura de células rojas.
- CF: ciclofosfamida.
- CMV: citomegalovirus.
- CsA: ciclosporina A.
- dl: decilitro.
- DM: diabetes mellitus.
- ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.
- EPO: eritropoyetina
- FA: fosfatasa alcalina.
- g: gramo.
- GC: glucocorticoides.
- GGT: gamma glutamil transpeptidasa.
- GMN: glomerulonefritis.
- GLADEL: grupo latinoamericano de estudio del lupus.
- GOT: aspartato aminotransferasa.
- GPT: alanina aminotransferasa.
- HCQ: hidroxicloroquina.
- HTA: hipertensión arterial.
- i.v.: intravenoso.
- Ig G: inmunoglobulina G.
- Ig M: inmunoglobulina M.
- l: litro.
- LDH: lactato deshidrogenasa.
- LES: lupus eritematoso sistémico.
- LHH: linfocitosis hemofagocíticas.
- LUMINA: cohorte Lupus in Minorities: Nature vs Nurture.
- mg: miligramo.
- N.D.: no determinado.
- N.P.: no procede.
- N^o: número.
- NYHA: New York heart association.
- PF: plasmaféresis.
- PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.
- RELESSER: Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología.
- RTX: rituximab.
- SAF: síndrome antifosfolípido.
- SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente
- SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.
- SELENA-SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, modificación SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus- National Assessment trial).
- SH: síndrome hemofagocítico.
- SHU: síndrome hemolítico urémico.
- SLICC: systemic lupus international collaborative clinics.
- TEP: tromboembolismo pulmonar.
- TVP: trombosis venosa profunda.
- VIH: virus inmunodeficiencia humana.

Introducción

Introducción

Lupus eritematoso sistémico: revisión histórica

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune de etiología todavía desconocida y con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Históricamente las primeras referencias sobre esta enfermedad aparecieron en el año 400 antes de Cristo con la descripción por parte de Hipócrates de unas úlceras cutáneas denominadas *herpes esthiomenos* ¹.

El término “lupus”, del latín “lobo”, tiene origen romano. Inicialmente se utilizaba para hacer referencia al animal pero en la época medieval, alrededor del siglo X, se empezó a utilizar para referirse a enfermedades cutáneas, concretamente para úlceras cutáneas que destruían el tejido. En ese momento todas las lesiones que recordaban a la mordedura de un lobo se agrupaban bajo este nombre. Durante un tiempo se incluyeron incluso lesiones tuberculosas o neoplásicas.

La afectación cutánea es la que fue guiando a lo largo de la historia las clasificaciones de la enfermedad.

En Londres en 1790, Willan presentó un método de clasificación de enfermedades cutáneas, que fue finalizado por su discípulo Bateman, en el que describía las enfermedades vesiculosas bajo el término de herpes y las lesiones destructivas faciales bajo el de lupus.

Años más tarde, en el siglo XIX, en el Hospital dermatológico Saint Louis de París, Bielt, cofundador de este mismo, subdividió las lesiones lúpicas en tres grupos: lupus que destruye la superficie, lupus que destruye en profundidad y lupus con hipertrofia. Todo ello aparece descrito en el libro “Abrégé Pratique des Maladies De La Peau”, en el que además aparece la primera descripción del lupus eritematoso, bajo el nombre

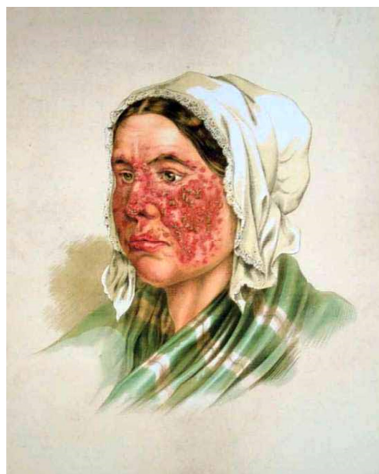
de eritema centrífugo (1833). Esta lesión se corresponde con lo que hoy se denomina lupus discoide.

En 1846 Ferdinand von Hebra, médico austríaco, observó que las lesiones del lupus podían ser de dos formas: pequeñas y confluentes o discoides. Además con él apareció el primer símil del eritema malar con las alas de mariposa.

En 1851 Cazenave denominó por primera vez a un subtipo de lupus como “lupus eritematoso” y la terminología fue aceptada por los demás médicos de la época. A partir de ese momento se distinguiría claramente el lupus vulgar del lupus eritematoso.

En 1856, von Hebra, publicó en su Atlas de las enfermedades de la piel las primeras ilustraciones de lupus eritematoso (ilustración 1).

Ilustración 1: Ilustración de lupus eritematoso, von Hebra.



Posteriormente Hutchinson en Londres, en 1879, concluyó que existía un componente de fotosensibilidad en la enfermedad y describió un subtipo que parece el lupus cutáneo subagudo actual.

Con la descripción del bacilo tuberculoso por parte de Koch en 1882 y los nuevos avances en dicha enfermedad infecciosa durante los años sucesivos, se fueron separando los casos de lupus de esta otra patología, aunque en ocasiones coincidiesen dificultando el diagnóstico. De hecho, no sería hasta 1933, cuando Keil concluyó que

la relación entre ambas entidades podían coincidir sin ser el lupus consecuencia de la tuberculosis.

En 1872 Kaposi, discípulo y cuñado de von Hebra, comenzó a describir sintomatología concomitante acompañando a la afectación de la piel: adenopatías, artralgias, fiebre, pérdida de peso, anemia... Todos estos datos corroboraban lo ya descrito por Cazenave en 1856, además de afirmar también el predominio de la enfermedad en las mujeres.

Así Kaposi fue el primero en describir la naturaleza sistémica de la enfermedad, además de dividirla en dos tipos de lupus eritematoso: forma discoide y forma diseminada. Se empezaron a publicar series de pacientes y se iban conociendo cada vez más datos de la enfermedad.

A continuación William Osler en 1895 comenzó a describir las complicaciones en otros órganos así como el componente evolutivo en brotes de la enfermedad.

Su trilogía sobre manifestaciones sistémicas afectando también a la piel fue muy controvertida. Los casos publicados fueron muy criticados, se creía que en la mayoría de los casos se trataba de pacientes con Púrpura de Schölein-Henöch, con angioedema o con septicemia por gonococo. De todos ellos sólo dos de sus pacientes tenían claramente lupus eritematoso y aparecían en el tercer artículo.

En 1902, se publicaba una serie de 71 casos de lupus, de los cuales once tenían enfermedad diseminada. Sus autores además describieron la presencia del fenómeno de Raynaud y observaron la presencia de albuminuria en 27 casos.

No fue hasta el siglo XX cuando se empezaría a utilizar la terminología de sistémico², Brunsting en 1952 es el primero en denominarlo "lupus eritematoso diseminado" y dos años más tarde Harvey acuñaría el término de "lupus eritematoso sistémico", denominación que se mantiene hasta hoy en día.

En 1936 Frieberg, Gross y Wallach señalaron que el Lupus no es únicamente una patología cutánea, al realizar la autopsia a una paciente con lupus sin lesiones en la piel³.

Hack y Reinhart fueron los primero en describir la serología luética falsamente positiva en pacientes con lupus, y Keil en 1940 describió una serie de diez pacientes con LES y esta serología falsamente positiva ³.

En 1948 Hargraves descubrió la denominada célula LE (denominada así por Lupus Eritematoso) en la médula ósea de pacientes con lupus agudo diseminado ⁴. La describieron como el resultado de la fagocitosis de material nuclear libre resultando en una vacuola redondeada conteniendo este material parcialmente lisado y digerido.

A partir de este momento aumentó mucho el número de pacientes diagnosticados de lupus, destacando el diagnóstico de 44 casos en dos años en Los Angeles County Hospital.

Posteriormente se fueron desarrollando criterios de clasificación con una sensibilidad y especificidad cada vez mayor. Con el paso del tiempo la relación entre la célula LE y el diagnóstico de lupus fue perdiendo importancia.

Más tarde se fueron introduciendo nuevos tests analíticos inmunológicos como la inmunofluorescencia para los anticuerpos antinucleares ⁵, con la que Friou demostró la presencia de estos anticuerpos en la sangre de pacientes con lupus sistémico. Más adelante se detectaron anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico así como anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo ⁶.

Se comenzaron a realizar estudios en animales, siendo el primer modelo animal de LES el creado a partir del ratón negro de Nueva Zelanda (NZB/BL) de Bielschowsky: ratón híbrido negro de Nueva Zelanda/blanco de Nueva Zelanda ⁷. El NZB/BL se estudiaba para cáncer inicialmente pero se vio que morían por una anemia hemolítica autoinmune. El híbrido se caracterizaba por la muerte temprana de las hembras por nefritis asociada a las células LE. Con este modelo murino se estudiaron mecanismos de inmunotolerancia, inmunopatogénesis de la formación de autoanticuerpos, desarrollo de glomerulonefritis y el papel de las hormonas sexuales en la modulación del curso de la enfermedad.

En 1954 se empezó a hablar de la agregación familiar del lupus y hasta el día de hoy se siguen estudiando y buscando marcadores genéticos relacionados con la enfermedad.

En cuanto a la evolución de los tratamientos a lo largo de los años, en 1894 Payne, en el St. Thomas Hospital de Londres comenzó a utilizar la quinina para tratar grandes inflamaciones que relacionaba con alteraciones vasculares.

En 1898 se añadiría el tratamiento con salicilatos. A mediados del siglo XX, el premio nobel Hench comenzaría a tratar con corticoides a estos pacientes, terapia que siguen recibiendo estos pacientes hoy en día.

Los antipalúdicos inicialmente se utilizaban más para manifestaciones cutáneas y articulares pero actualmente ya está reconocido su papel en la disminución de brotes, de acumulación de daño y de mortalidad. Más recientemente se fueron introduciendo tratamientos inmunosupresores y citotóxicos así como en los últimos años nuevos agentes biológicos.

Con todo ello ha mejorando la calidad de vida de los pacientes y ha disminuido la mortalidad ².

Incidencia y prevalencia del lupus eritematoso sistémico

La incidencia y prevalencia del LES parece haber aumentado en los últimos años. Esto puede ser debido al aumento en el diagnóstico de casos más leves así como por la mejor supervivencia de los pacientes ⁸. En 2007 se calculó que en Estados Unidos había una incidencia de 5,1 por 100.000 habitantes/año y una prevalencia de 52,2 por cada 100.000. En Reino Unido en cambio era de un 3,8 y 26,2 respectivamente. El número de casos es mayor en ciertas razas como la afro-americana o afro-caribeña, asiática e hispanoamericana ⁹.

Se ha visto que los pacientes que pertenecen a minorías étnicas presentan LES con una mayor frecuencia y además el inicio es más agudo y con un mayor número de

manifestaciones clínicas y con una mayor gravedad, presentan más brotes, más actividad y mayor daño acumulado.

Existen varias cohortes estudiadas que demuestran estos hechos como la LUMINA (Lupus in Minorities: Nature vs Nurture) y la GLADEL (Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus).

Según las etnias el tipo de afectación también va a ser diferente, siendo más frecuentes las manifestaciones cutáneas como el eritema cutáneo y la fotosensibilidad en la raza blanca, pero en cambio presentan con una mayor frecuencia afectación renal, serosa, neuropsiquiátrica e inmunológica los hispanoamericanos, afroamericanos y asiáticos ¹⁰.

En España la prevalencia estimada es de 9 casos por cada 10.000 habitantes ^{11,12}. Es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres, con un ratio mujer:hombre de 9:1, esta diferencia no es tan grande en el caso de los lupus infanto-juveniles o del anciano, donde nos encontramos con unos ratios de 2-6:1 y 3-8: 1 respectivamente, según las series ⁸.

El 65% de los casos con LES se presentan entre los 16 y los 55 años. De los casos restantes un 20% aparece antes de los 16 años y un 15% aparece en mayores de 55.

Según la edad a la que debute la enfermedad la evolución será más o menos grave, presentando un peor pronóstico los casos infanto-juveniles y una afectación mucho más benigna por encima de los 55.

Las edades medias de diagnóstico según las razas y géneros varían. En el caso de razas no blancas (hispanoamericanos, descendientes de africanos y asiáticos) el LES aparece a edades más tempranas ¹⁰. En la raza blanca la edad media de diagnóstico en las mujeres está comprendida entre los 37 y los 50 años y en los varones entre los 50 y 59. En el caso de la raza negra las mujeres son diagnosticadas entre los 15 y los 44 años y los varones entre 45 y 64 ¹³.

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico

a) Criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1971:

En 1962 se le pidió a la American Rheumatism Association (actualmente ACR) que preparasen los primeros criterios de clasificación del LES que fueron publicados en 1971¹⁴.

Constaban de 14 variables, se necesitaban cuatro para el diagnóstico de LES que podían estar presentes simultáneamente o a lo largo de la evolución.

Estos criterios (ver tabla 1) incluían la presencia de células LE y el falso positivo en la serología luética, en cambio no incluían a los anticuerpos antinucleares (ANA) ni anticuerpos anti ADN de doble cadena (anti-dsDNA) ya que aún no eran muy utilizados¹⁵.

Tabla 1. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1971.

Criterios 1971
1) Eritema malar
2) Lupus discoide
3) Fotosensibilidad
4) Úlceras orales
5) Artritis
6) Alopecia
7) Fenómeno de Raynaud
8) Células LE
9) Serología luética falsamente positiva
10) Proteinuria >3,5 mg/día
11) Cilindros celulares
12) Serositis <ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis • Pericarditis
13) Afectación neurológica <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Psicosis
14) Afectación hematológica <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Leucopenia • Trombopenia

b) Criterios ACR de 1982:

Posteriormente, con la idea de incluir estos nuevos marcadores, fueron modificados los criterios en 1982 ¹⁶. En lugar de 14 pasaron a ser 11 (ver tabla 2). Se requería la presencia de 4 de ellos de manera simultánea o progresiva. Así se consiguió una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98%.

Tabla 2. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1982.

Criterios 1982
1) Eritema malar
2) Lupus discoide
3) Fotosensibilidad
4) Úlceras orales
5) Artritis
6) Serositis <ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis • Pericarditis
7) Afectación renal <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria >0,5g/día, ó >3+ • Cilindros celulares
8) Afectación neurológica <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Psicosis
9) Afectación hematológica <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Leucopenia • Linfopenia • Trombopenia
10) Alteración inmunológica <ul style="list-style-type: none"> • Células LE • Anti-dsDNA • Anti-Smith (anti-Sm) • Falso positivo en serología luética
ANA

c) Criterios ACR de 1997:

En 1997 ¹⁷ se revisaron de nuevo los criterios con el objetivo de incorporar los anticuerpos antifosfolípido. En esta revisión se excluyó como criterio la presencia de las células LE (ver tabla 3).

Se consideró que estos criterios a pesar de ser ampliamente aceptados y utilizados tenían limitaciones a la hora de su uso en la práctica clínica. Dado que el LES puede manifestarse en casi cualquier órgano, con estos criterios muchas manifestaciones no quedan recogidas. Tenían además otras limitaciones, como por ejemplo la necesidad de estudio radiográfico para el diagnóstico de la artritis no erosiva. Están ausentes lesiones cutáneas muy características. No todos los laboratorios podían determinar cilindros urinarios con lo que pacientes con afectación renal podían no ser diagnosticados. Al no estar incluida la biopsia renal, pacientes con anatomía patológica de nefritis lúpica y ANA positivos quedaban sin diagnosticar de LES por no cumplir el resto de criterios.

Tabla 3. Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 1997.

Criterios 1997
1) Eritema malar
2) Eritema discoide
3) Fotosensibilidad
4) Úlceras orales
5) Artritis no erosiva
6) Serositis <ul style="list-style-type: none"> • Pleuritis • Pericarditis
7) Afectación renal <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria >0,5g/día, ó >3+ • Cilindros celulares
8) Afectación neurológica <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Psicosis
9) Afectación hematológica <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica • Leucopenia • Linfopenia • Trombopenia
10) Alteración inmunológica <ul style="list-style-type: none"> • Anti-dsDNA • Anti-Sm • Positividad en estudio antifosfolípido
11) ANA

d) Criterios del grupo Systemic Lupus International Collaborative Clinics (SLICC) de 2012:

Por estas y otras limitaciones encontradas, el grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborative Clinics) quiso revisar estos criterios publicando unos nuevos en el año 2012 ¹⁸.

Para ello estudiaron 1.400 pacientes (una cohorte de derivación y otra de validación, con casos LES y no LES). Estos criterios SLICC de 2012 constan de 17 criterios: once criterios clínicos y seis criterios inmunológicos (ver tablas 4 y 5). Para clasificar a un paciente como LES es necesario que se cumplan 4 ó mas criterios, con al menos un

criterio clínico y otro inmunológico o presentar nefritis lúpica diagnosticada con ANA o anti-dsDNA positivos.

Como novedad además, incluyen muchas más manifestaciones dermatológicas que previamente, es un nuevo criterio la presencia de alopecia no cicatricial. También aparecen más patologías neurológicas.

Otra novedad es que las manifestaciones hematológicas (leucopenia, Linfopenia y Trombopenia) tienen que haber estado presentes en una ocasión, frente a las dos ocasiones requeridas por el ACR.

Con los criterios ACR 1997 se estaban valorando con los once ítems: 17 manifestaciones clínicas y 8 tests inmunológicos. En cambio, con los criterios propuestos por el grupo SLICC, con 17 ítems: se valoran 36 manifestaciones clínicas y 15 tests inmunológicos.

Se vio que estos criterios eran más sensibles pero menos específicos que los anteriores.

Posteriormente se realizó un estudio internacional y multicéntrico para comparar la sensibilidad de los criterios ACR 1997 frente a los criterios SLICC 2012. Tras evaluar 2.055 pacientes de 17 centros de España y Portugal se concluyó que los criterios SLICC 2012 permiten clasificar a los pacientes en fases más tempranas de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con diagnóstico clínico de LES que no cumplían criterios ACR 1997 sí cumplían criterios SLICC 2012 ¹⁹.

Tabla 4. Criterios clínicos de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 2012.

Criterios SLICC 2012: criterios clínicos
1) Lupus cutáneo agudo: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema malar • Lupus bulloso • Necrosis tóxica epidérmica • Lupus cutáneo subagudo • Erupción maculopapular lúpica • Fotosensibilidad
2) Lupus cutáneo crónico: <ul style="list-style-type: none"> • Lupus discoide (localizado o generalizado) • Paniculitis lúpica profunda • Lupus hipertrófico o verrucoso • Lupus tumidus • Lupus mucoso • Eritema pernio lúpico • Superposición lupus discoide y liquen plano
3) Úlceras orales y/o nasales
4) Alopecia no cicatricial
5) Artritis
6) Serositis
7) Renal: <ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria persistente • Cilindros celulares
8) Neurológico <ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones • Psicosis • Mononeuritis múltiple • Neuropatía periférica o craneal • Estado confusional agudo
9) Anemia hemolítica
10) Leucopenia
11) Trombopenia

Tabla 5. Criterios inmunológicos de clasificación del lupus eritematoso sistémico de 2012.

Criterios SLICC 2012: Criterios inmunológicos
1) ANA
2) Anticuerpos anti-dsDNA
3) Anticuerpos anti-Sm
4) Anticuerpos antifosfolípido: <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulante lúpico • Serología luética falsamente positiva • Anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM a título medio o alto • Anticuerpos anti-B2glicoproteína I
5) Complemento bajo
6) Coombs positivo en ausencia de anemia hemolítica

Manifestaciones clínicas

El curso de la enfermedad está caracterizado por brotes y remisiones que pueden ser desde leves a muy graves.

El LES está considerado como la enfermedad clínica y serológicamente más diversa puesto que puede afectar prácticamente a cualquier órgano y provocar un amplio espectro de manifestaciones ²⁰. Se pueden presentar manifestaciones constitucionales, mucocutáneas, musculoesqueléticas, respiratorias, cardíacas, vasculares, renales, neuropsiquiátricas, oftalmológicas, gastrointestinales, serológicas y hematológicas.

Muchas de las manifestaciones están incluidas en los criterios diagnóstico de LES, así como en los índices de actividad y daño de los que se hablará más adelante en esta tesis.

Manifestaciones hematológicas del lupus eritematoso sistémico

Las manifestaciones hematológicas son muy frecuentes, afectan a las tres series de la sangre. Las más frecuentes son: la leucopenia, la trombocitopenia y el síndrome antifosfolípido ²¹.

En la muestra de pacientes del registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) el 81% de los pacientes con LES presentaban

manifestaciones hematológicas ²². Las variables registradas son: anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), aplasia pura de células rojas (APCR) y síndrome hemofagocítico (SH).

Anemia:

Presente en la mayoría de los pacientes con LES en algún momento de la enfermedad. En la siguiente tabla (tabla 6) muestra las principales causas de anemia en el LES ²³:

Tabla 6. Principales causas de anemia en el LES.

○ Anemia por deficiencia de hierro (menorragia, pérdidas gastrointestinales)
○ Anemia por déficits nutricionales (hierro, vitamina B12 o folatos)
○ Trastorno inmuno-mediado: <ul style="list-style-type: none"> ▪ anemia hemolítica autoinmune: <ul style="list-style-type: none"> • anticuerpos calientes • anticuerpos fríos ▪ fallo de la hematopoyesis inmuno-mediado: <ul style="list-style-type: none"> • anemia aplásica • aplasia pura de células rojas (APCR) ▪ hemofagocitosis, síndrome hemofagocítico (SH) ▪ anemia perniciosa
○ Anemia por insuficiencia renal crónica
○ Anemia por tratamientos farmacológicos (ciclofosfamida, azatioprina)
○ Anemia hemolítica microangiopática: <ul style="list-style-type: none"> ▪ coagulación vascular diseminada ▪ púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) ▪ farmacológica
○ Mielofibrosis
○ Mielodisplasia
○ Hiperesplenismo
○ Infección
○ Anemia secundaria a inflamación crónica

Leucopenia:

El descenso de los leucocitos es algo frecuente en los pacientes con LES y puede reflejar actividad de la enfermedad.

Se define como la determinación de menos de 4.000 leucocitos/mm³ en 2 o más ocasiones. Se ha visto que cerca del 50% de los pacientes pueden tener recuentos menores de 4.500 leucocitos/mm³ y sobre un 15-20% tienen cifras menores de 4.000/mm³ ^{24,25}. Puede ser el resultado de la actividad de la propia enfermedad o secundario a otros factores como el uso de tratamientos inmunosupresores ²⁶.

La leucopenia está influida por la disminución de los neutrófilos, linfocitos, eosinófilos o basófilos.

- Neutropenia: la patogénesis de esta disminución no está clara, se cree que participan tanto la inmunidad humoral como la celular ²⁶. Su presencia favorece la aparición de infecciones. Los tres principales mecanismos por los que se produce son:
 - aumento de la destrucción periférica de granulocitos.
 - disminución de la producción medular.
 - toxicidad farmacológica (ciclofosfamida, azatioprina...).
- Linfopenia: los criterios ACR la definen como un recuento menor de 1.500 linfocitos/mm³ en 2 o más ocasiones. Se observa con frecuencia en pacientes con gran actividad de la enfermedad.
- Eosinófilos y basófilos: también pueden estar disminuidos, sobre todo en fases activas de la enfermedad. La degranulación de los basófilos con la liberación de factores activadores de plaquetas puede jugar un papel en el depósito de inmunocomplejos y la permeabilidad vascular ²⁷.

Trombopenia:

Los criterios ACR la definen como un recuento menor de 100.000 plaquetas/mm³ sin otra causa identificable. En pacientes con LES lo más habitual es que sea debida a uno de estos tres mecanismos:

- Disminución de la producción a nivel de la médula ósea (secundaria a fármacos).
- Secuestro esplénico de las plaquetas.
- Aumento de la destrucción periférica de plaquetas, habitualmente inmunomediada.

Pancitopenia:

La pancitopenia se define como la disminución de los elementos de las tres líneas celulares: glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas. En estos casos es importante estudiar la médula ósea ya que, aunque podría producirse una destrucción periférica de las tres líneas, es más probable que se trate de un fallo medular como consecuencia de fármacos o de otras patologías. En LES puede ser también debido al síndrome hemofagocítico.

Púrpura Trombótica Trombocitopénica

Definición:

La PTT es una condición rara, con una incidencia de menos de 4 casos/millón de personas/año ²⁸ y de extrema gravedad ya que la mortalidad de los pacientes si no reciben tratamiento es del 90% ²⁹. Fue descrita por primera vez por Moschowitz en 1924 ³⁰.

Es una microangiopatía trombótica que se caracteriza por la formación de trombos plaquetarios en la microcirculación de varios órganos por la acumulación de grandes multímeros de gran peso molecular de factor von Willebrand ³¹. Estos multímeros son la consecuencia del déficit de la proteasa de clivaje del factor Von Willebrand, ADAMTS13, miembro de la familia ADAMTS. Esta metaloproteasa plasmática, expresada predominantemente a nivel hepático, escinde los grandes multímeros del factor von Willebrand que están en la sangre. Su déficit o la disminución de su actividad lleva a un estado protrombótico. Su defecto puede ser congénito como resultado de mutaciones genéticas o adquirido por la presencia de anticuerpos inhibidores circulantes ³².

La PTT congénita (síndrome de Upshaw-Schulman) puede manifestarse a cualquier edad, siendo más grave cuanto más joven es el paciente. Estos pacientes tienen niveles persistentemente bajos de ADAMTS13 y permanecen asintomáticos hasta que aparece algún desencadenante como infecciones, vacunas, fiebre, embarazo, etc. Se ha llegado a describir una predisposición genética autosómica recesiva en casos familiares ³².

La PTT adquirida es la más habitual, consecuencia de la presencia de anticuerpos IgG contra ADAMTS13. A su vez puede ser idiopática o, más frecuentemente, secundaria a enfermedades autoinmunes ³³.

En los casos de PTT y LES el diagnóstico se complica ya que pueden solaparse varios mecanismos etiopatogénicos. En el LES se puede producir una microangiopatía por varios mecanismos. En las patologías autoinmunes la inflamación y la producción de inmunocomplejos puede producir la activación endotelial con la expresión de moléculas de adhesión que provocan que el endotelio se vuelva pro-adhesivo y trombogénico ³⁴.

Se han descrito casos de PTT en pacientes oncológicos en relación a los fármacos antineoplásicos utilizados, otros casos en relación con infecciones por microorganismos como *Coxsackie A*, *Coxsackie B*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, etc ³².

Diagnóstico y manifestaciones clínicas:

La PTT es más frecuente alrededor de los 30 años, pero se ha descrito en pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 90 años ³². Hay casos descritos en LES pediátrico ³⁵.

El diagnóstico temprano es de vital importancia para iniciar el tratamiento lo antes posible. En los últimos años ha mejorado la sospecha y reconocimiento de esta patología, lo que ha aumentado el número de casos descritos. Se cree que la sospecha y tratamiento precoz de la misma puede haber llevado a que esté sobrediagnosticada.

La PTT se caracteriza por la siguiente pentada clínica:

- trombopenia.
- anemia hemolítica microangiopática.
- clínica neurológica.
- alteraciones renales.
- fiebre.

Hasta un 35% de los pacientes no presentan clínica neurológica, ni fiebre o la afectación renal ²⁹, por lo que el diagnóstico de PTT ha de plantearse en el caso de una trombopenia y anemia hemolítica microangiopática de causa inexplicable.

Las principales manifestaciones clínicas de la PTT son las siguientes:

- Trombopenia: epistaxis, hematomas, petequias, hemorragia gingival, hematuria, menorragia, sangrado gastrointestinal, hemorragia retiniana y hemoptisis.
- Sistema nervioso central: confusión, cefalea, paresias, afasia, disartria, alteraciones visuales, encefalopatía y coma.
- Fiebre definida como temperatura mayor de 37,5°C.
- Ictericia: consecuencia de la anemia hemolítica microangiopática.
- Alteraciones renales: proteinuria y microhematuria.
- Cardíacas: dolor torácico, insuficiencia cardíaca e hipotensión.
- Gastrointestinales: dolor abdominal y complicaciones isquémicas intestinales.

No suele ser habitual encontrar fallos renales agudos que necesiten hemodiálisis, lo que sería más sugestivo de un síndrome hemolítico urémico (SHU).

La trombopenia se produce como consecuencia de la formación de los trombos o agregados de plaquetas que provocan recuentos plaquetarios de 10.000-30.000 plaquetas/mm³.

A su vez, el paso de los glóbulos rojos por pequeños vasos con zonas parcialmente ocluidas provoca una fragmentación mecánica de los mismos derivando en una anemia hemolítica microangiopática. Las cifras medias de hemoglobina al diagnóstico suelen estar entre 8-10 g/dL, presentando además esquistocitos en el frotis de sangre periférica, niveles bajos de haptoglobina y elevación de los reticulocitos. El test de Coombs directo es negativo. La combinación de hemólisis e isquemia tisular produce niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) ²⁹.

La reducción severa de la actividad de ADAMTS13 ($\leq 5-10\%$) y la presencia de un inhibidor o anticuerpos IgG confirma el diagnóstico. La muestra necesaria para la determinación de ADAMTS13 se ha de extraer antes de iniciar el tratamiento.

Una actividad de ADAMTS13 entre el 5 y 40% se ha visto en otras patologías como uremia, estados inflamatorios, post-operatorios y embarazo. Según la guía de la Sociedad Británica de Hematología, un déficit severo de ADAMTS13 tiene una especificidad del 90% para distinguir PTT de SHU ²⁹.

Para determinar la actividad de ADAMTS13 se utilizan kits que se basan en el fallo del plasma del paciente a la hora de degradar multímeros de factor von Willebrand o péptidos sintéticos. Actualmente también se pueden estudiar la presencia de anticuerpos inhibidores mediante ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) o Western Blot.

Se ha visto que los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen niveles más altos de anticuerpos contra ADAMTS13, pero la presencia de los mismos no se asocia con los niveles de actividad de la proteasa. La disminución de la actividad de ADAMTS13 en pacientes con anticuerpos antifosfolípido aumenta el riesgo de trombosis de manera significativa ³⁶.

Tratamiento:

Hay diferencias en cuanto a la respuesta terapéutica de pacientes con PTT por causa idiopática y los secundarios a LES. Estos últimos suelen tener una peor respuesta a la plasmaféresis y precisan añadir otros tratamientos inmunosupresores ³³.

Las determinaciones de la actividad de ADAMTS13 no son necesarias para el inicio de tratamiento con plasmaféresis. De hecho, no hay valores que nos identifiquen que pacientes van a responder mejor ³⁷.

Es importante concretar los principales términos sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Las principales definiciones de interés, son las siguientes ³⁸:

- **Respuesta al tratamiento:** recuento plaquetario mayor de 150.000 plaquetas durante dos días consecutivos, acompañado de la normalización de la LDH y de los déficits neurológicos.
- **Respuesta al tratamiento duradera:** respuesta que se mantiene durante 30 días tras la interrupción de la plasmaféresis.
- **Exacerbación:** enfermedad recurrente en los 30 días siguientes a obtener respuesta al tratamiento.
- **Recaída:** enfermedad recurrente después de 30 días o más de haber obtenido respuesta al tratamiento.
- **Enfermedad refractaria:** no respuesta al tratamiento a los 30 días o no respuesta duradera tras 60 días.

Las principales recomendaciones terapéuticas sobre de manejo de la PTT son las siguientes ^{29,37}:

- Plasmaféresis diaria: el retraso en su inicio conlleva una mortalidad temprana prevenible. Estaría indicado transfundir plasma en los casos en los que se vaya a retrasar la plasmaféresis por cualquier motivo. La duración del tratamiento es muy variable, se ha visto que cuando la PTT es mediada por anticuerpos suelen precisar un tratamiento más largo.
- Glucocorticoides: se utiliza la metilprednisolona diaria intravenosa o prednisona 1mg/kg/día.
- Rituximab: es seguro su uso en PTT de origen inmune que no responden a plasmaféresis y corticoides y en el caso de recaídas. La pauta habitual es la administración de 375mg/m² semanalmente durante cuatro semanas.
- Ciclosporina A y tacrolimus: la ciclosporina A es efectiva pero presenta un mayor número de recaídas al suspenderla tras seis meses de tratamiento. Puede usarse como 2^a línea de tratamiento. El tacrolimus se aconseja para casos con fallo renal.
- Vincristina y ciclofosfamida se han usado en series pequeñas de pacientes con buenos resultados.
- Esplenectomía: la mortalidad durante la esplenectomía en PTT aguda puede llegar a ser hasta del 40%.

- Agentes antiplaquetarios: aparentemente seguros, se aconseja la administración de aspirina a dosis bajas (75mg/día) durante la recuperación de las cifras plaquetarias.
- Terapia de soporte:
 - o Transfusiones de hematíes y ácido fólico, que pueden ser necesarias durante la hemólisis activa. Las transfusiones de plaquetas están contraindicadas por el riesgo de precipitar eventos trombóticos.
 - o Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular cuando las plaquetas superen la cifra de 50.000/mm³ puesto que la disminución de la movilidad por enfermedad aguda de estos pacientes incrementa el riesgo trombótico.
 - o Se puede plantear la vacuna de la hepatitis B, también cuando se tengan más de 50.000 plaquetas/mm³.

En el caso de PTT refractaria se recomienda:

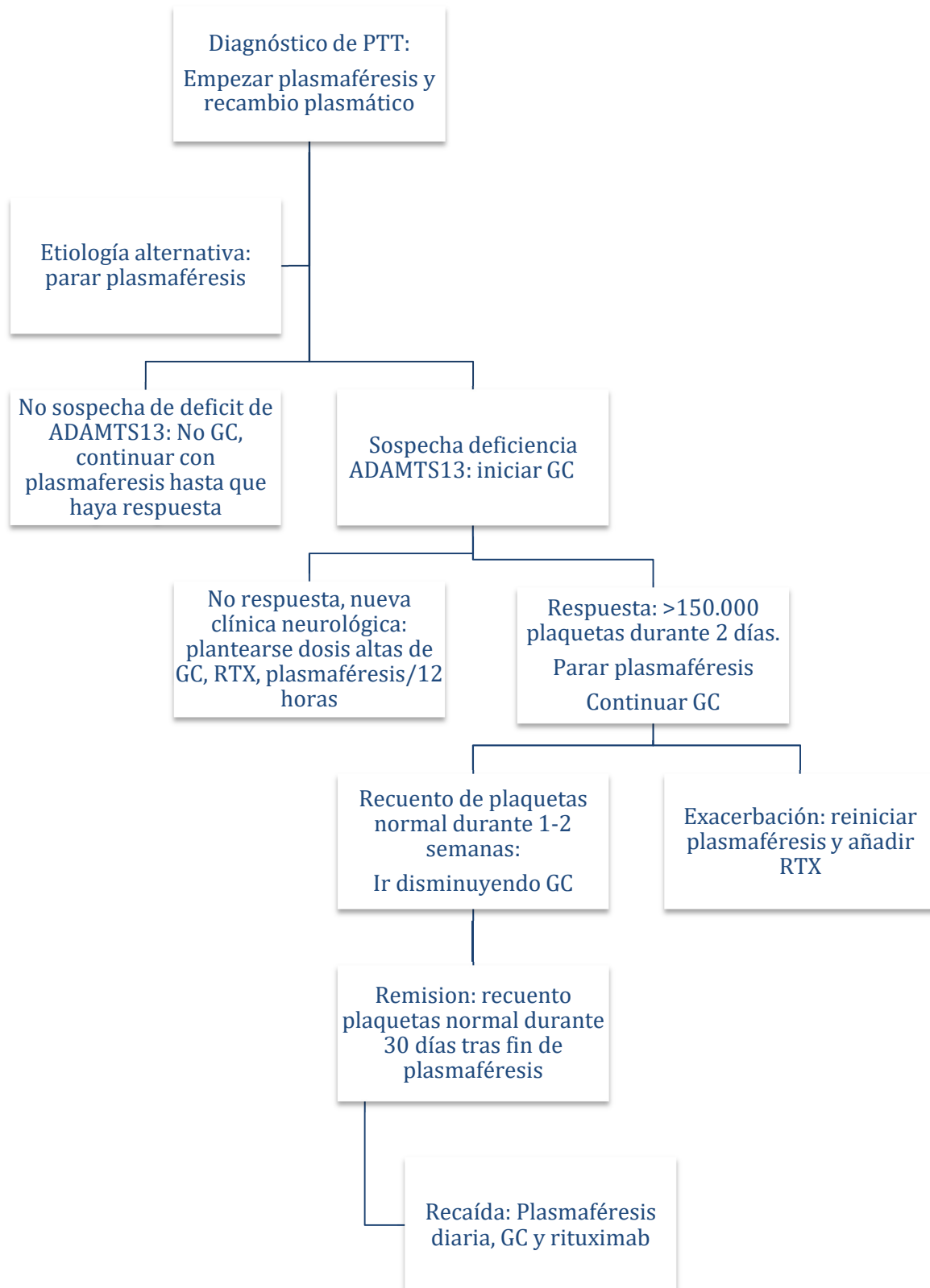
- intensificar la plasmaféresis realizándola cada doce horas o con el doble de volumen.
- añadir glucocorticoides.
- uso de rituximab.

En el caso de recaídas:

- intensificar la plasmaféresis o la administración de rituximab son los tratamientos de elección.

El algoritmo 1 muestra gráficamente el tratamiento propuesto para la PTT ³⁷:

Algoritmo 1. Manejo terapéutico de la PTT.



GC: glucocorticoides. RTX: rituximab.

Evolución y pronóstico:

La PTT es una patología muy grave, con una mortalidad del 90% si no recibe tratamiento pero que con la mejoría en el diagnóstico y en los tratamientos administrados presenta una supervivencia de hasta el 80% ³³.

Los pacientes que desarrollan PTT pueden presentar un único episodio y mantenerse asintomáticos durante el resto de su vida. Hasta un tercio de los pacientes presentan recaídas, tienen un mayor riesgo aquellos que presentan disminuida la actividad de ADAMTS13 durante el episodio agudo y durante la remisión ³⁹, aunque no existen claros predictores de estas recaídas a nivel clínico o en análisis sanguíneos.

Los pacientes con LES y PTT tienen un peor pronóstico que los pacientes con PPT idiopática ^{28,33,40}, especialmente aquellos con afectación renal y neurológica, ya que presentan una mortalidad más alta.

Se han estudiado series de pacientes con diagnóstico de PTT para comprobar la evolución y el posible desarrollo de una enfermedad autoinmune posterior. El estudio más reciente es del Registro Francés de PTT²⁸, que sigue 186 casos de PTT autoinmunes encontrándose con 26 casos de LES (7 LES antes del diagnóstico de PTT, 11 casos simultáneos y 7 casos tras la PTT). Estudiaron diversos parámetros y anticuerpos, encontraron una relación estadísticamente significativa entre desarrollar enfermedad autoinmune y la presencia de anticuerpos anti-dsDNA y anti-SSA en el momento del diagnóstico de la PTT. A su vez, observan que el tratamiento con hidroxicloroquina en los pacientes con LES no previno el desarrollo de PTT.

Aplasia pura de células rojas**Definición y clasificación:**

La APCR es aquella anemia aislada secundaria al fallo de la eritropoyesis. Los pacientes que presentan APCR tienen hemoglobina baja, reticulocitopenia y a nivel de médula ósea unos precursores eritroides ausentes o casi inexistentes ⁴¹.

Históricamente recibió diferentes nombres como eritroblastopenia, agénesis de la línea roja, anemia hipoplásica y anemia arregenerativa. En 1922 Kaznelson describió el primer caso de APCR y se separaron los términos anemia aplásica (pancitopenia y médula ósea vacía) de APCR. La tabla 7 muestra la clasificación de la APCR ⁴²:

Tabla 7. Clasificación de la aplasia pura de células rojas.

<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática
<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> ○ fenitoína ○ trimetoprim-sulfametoxazol ○ zidovudina ○ eritropoyetinas recombinantes humanas ○ micofenolato de mofetilo
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> ○ parvovirus B19 ○ virus inmunodeficiencia humana (VIH) ○ hepatitis virales
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades autoinmunes: <ul style="list-style-type: none"> ○ anemia hemolítica autoinmune ○ LES ○ artritis reumatoide ○ trasplante hematopoyético por incompatibilidad ABO
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores linfoides: <ul style="list-style-type: none"> ○ leucemia linfocítica crónica ○ leucemia por linfocitos grandes granulares ○ linfoma Hodgkin y no Hodgkin ○ mieloma
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores mieloides <ul style="list-style-type: none"> ○ leucemia mieloide crónica ○ metaplasia mieloide agnógena ○ síndrome mielodisplásico
<ul style="list-style-type: none"> • Otros tumores: <ul style="list-style-type: none"> ○ timoma ○ tumores con anemia asociada a la quimioterapia tratadas con eritropoyetina recombinante humana.
<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo

La APCR es una causa de anemia rara que se asocia con el LES, con alrededor de 33 casos descritos en la literatura hasta el momento actual ⁴³, aunque es posible puede

estar infradiagnosticada. Se desconocen las causas de por qué se produce, se cree que debe de ser multifactorial. Se postula que haya un efecto supresor por mecanismos inmunológicos tanto humorales como celulares que actúan directamente sobre las células madre o sobre la eritropoyetina (EPO)⁴⁴. Se ha visto que los pacientes con LES pueden presentar anticuerpos anti-EPO, con unos niveles significativamente más elevados en pacientes con anemia grave ⁴⁵.

Se han llegado a describir casos de pacientes en los que han coexistido LES y APCR con una tercera patología como el timoma ⁴⁶.

Diagnóstico y manifestaciones de la APCR:

La APCR se debe sospechar en pacientes que desarrollan una anemia severa en ausencia de sangrados o hemólisis ⁴⁷.

Para su diagnóstico se realizarán una serie de pruebas complementarias como hemograma, frotis en sangre periférica, bioquímica sanguínea, aspirado o biopsia de médula ósea, estudios de virus o pruebas de imagen para descartar patología neoplásica como los timomas.

Para establecer el diagnóstico de la APCR han de estar presentes todas estas condiciones:

- anemia normocítica normocrómica (raramente macrocítica).
- porcentaje de reticulocitos muy bajo (casi cero), con un recuento absoluto $<10.000/\mu\text{L}$.
- recuentos de leucocitos y plaquetas normales.
- médula ósea normocelular, con mielopoyesis, linfopoyesis y megacariocitopoyesis pero sin precursores de eritrocitos.

Clínicamente la APCR cursa de manera insidiosa con la aparición de manifestaciones cuando la anemia es intensa, con la presencia de palidez cutánea, debilidad y disnea. En el caso de APCR en relación con otras patologías, podrán presentar otras manifestaciones clínicas sobreañadidas en función del trastorno al que se asocie.

Tratamiento:

El objetivo del tratamiento de la APCR es alcanzar la remisión con la recuperación de la eritropoyesis. No existe un tratamiento estandarizado ni para los primeros episodios ni para las recaídas. Como manejo inicial se recomienda buscar factores asociados que puedan estar provocando la APCR como fármacos u otras enfermedades relacionadas. En el caso de enfermedades inmunomediadas como el LES, se recomienda tras un período prudencial de observación, la administración de terapias inmunosupresoras.

El uso de glucocorticoides como tratamiento funciona en algunos casos pero la mayoría de los pacientes presentaron recaídas al iniciar pautas descendentes. Por ello se recomienda añadir otros tratamientos siguiendo una pauta secuencial.

Se ha conseguido la remisión con el uso de glucocorticoides, ciclofosfamida, ciclosporina A, globulina antitimocito, anticuerpos monoclonales anti CD-20 y anti CD-52, esplenectomía y plasmaféresis ⁴³.

En el caso de anemia sintomática se recomienda la transfusión de concentrados de hematíes.

Con todo ello lo que se espera es un rápido aumento de los reticulocitos, aumentando la hemoglobina y disminuyendo la necesidad de transfusiones de concentrados de hematíes.

Dada la observación de que los pacientes con LES y anemia intensa tienen en un porcentaje más elevado anticuerpos anti-EPO, se han tratado casos además de con glucocorticoides y ciclofosfamida, con EPO recombinante humana, que compite con los autoanticuerpos uniéndose al receptor de la EPO de los hematíes inmaduros ⁴³.

Evolución y pronóstico:

La evolución natural de la APCR en pacientes con LES y sin LES es similar ⁴⁵. Puede producirse desde una remisión espontánea, aunque poco frecuente, hasta una buena respuesta a glucocorticoides o precisar otros tratamientos concomitantes o incluso presentar recidivas. Se desconocen las tasas de respuesta y recidiva. También se han producido muertes por esta patología.

Síndrome hemofagocítico

Definición y clasificación:

El SH es una patología inmunomediada, potencialmente mortal, descrita por primera vez en 1939 por los pediatras Scott y Rob-Smith ⁴⁸. Pertenece al grupo de las linfocitosis hemofagocíticas (LHH)⁴⁹. Puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría de los estudios publicados son en niños. En un estudio observacional japonés, el 40% de los casos se producían en adultos ⁵⁰.

EL SH es un trastorno poco frecuente, con una incidencia estimada anual de un caso por 800.000 habitantes y de uno a diez casos por millón de niños en Italia, Suecia y Estados Unidos ⁵¹. Se ha visto que existe una variabilidad geográfica, presentado etiologías diferentes según la zona, sugiriendo que haya un perfil genético de fondo o diferentes desencadenantes como determinadas infecciones según la zona geográfica. Se caracteriza por la proliferación y activación de células T y macrófagos, que producen una respuesta inflamatoria excesiva.

El SH se puede clasificar según la etiología de la enfermedad de la siguiente manera:

- primario (genético).
- secundario (reactivo).

Hasta en un tercio de los adultos puede solaparse más de una causa.

En la siguiente tabla (tabla 8) se muestran las posibles etiologías del SH secundario ⁵¹.

Tabla 8. Posibles etiologías del síndrome hemofagocítico secundario.

<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones: <ul style="list-style-type: none"> ○ Virus: Epstein-Barr, VIH, herpes, citomegalovirus, influenza, parvovirus B19 ○ Bacterias: Mycobacterium tuberculosis, Rickettsia spp, Staphylococcus spp, Escherichia coli ○ Parásitos: Leishmania spp, Plasmodium spp, Toxoplasma spp ○ Hongos: Histoplasma spp
<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias <ul style="list-style-type: none"> ○ Hematológicas: Linfoma célula T o célula natural killer, linfoma B, leucemia, linfoma Hodgkin, enfermedad de Castleman ○ Sólidas
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades Autoinmunes <ul style="list-style-type: none"> ○ Sistémicas <ul style="list-style-type: none"> ▪ LES ▪ Enfermedad de Still del adulto ▪ Artritis Reumatoide ▪ Vasculitis ○ Enfermedades órgano específicas: Enfermedad inflamatoria intestinal
<ul style="list-style-type: none"> • Otras patologías: <ul style="list-style-type: none"> ○ Transplantes: renal o hematológico ○ Otras circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fármacos ▪ Cirugía o biopsias ▪ Vacunación o enfermedad aguda ▪ Diabetes mellitus (DM) o enfermedad hepática crónica ▪ Embarazo ▪ Hemodiálisis
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopática

Kumakura y colaboradores ⁵² propusieron el término SH asociado a autoinmunidad, e incluyen los siguientes mecanismos patogénicos:

- fagocitosis de células hematopoyéticas mediada por autoanticuerpos.
- depósito de inmunocomplejos en las células hematopoyéticas de la médula ósea.
- producción excesiva de citoquinas.

Diagnóstico y manifestaciones clínicas:

El diagnóstico de SH en LES es complicado ya que comparten algunas características clínicas que dificultan su distinción ⁵³.

Clínicamente se caracteriza por fiebre prolongada que no responde a antibióticos, hepatoesplenomegalia, citopenias progresivas y el hallazgo de macrófagos activados en órganos hematopoyéticos. También puede presentar manifestaciones neurológicas, cardíacas, renales, articulares y dermatológicas así como disfunción hepática, coagulopatía e hiperferritinemia.

Se debe sospechar en pacientes con fiebre de etiología desconocida y evidencia de afectación multiorgánica. Puede hacer sospechar también la aparición de un descenso rápido de leucocitos o de la velocidad de sedimentación globular (por la hipofibrinogenemia) ⁵⁴.

Actualmente no existen criterios diagnósticos validados para el SH asociado a enfermedad autoinmune ⁵⁵. Los criterios diagnósticos establecidos por la Sociedad de histiocitosis en el año 2004 para el estudio de linfocitosis hemofagocítica (HLH), se crearon para el diagnóstico de SH primarios aunque en la práctica se utilizan también para secundarios ^{49,55}. En el caso de tratarse de enfermedades autoinmunes es más difícil diferenciarlas ya que se solapan las manifestaciones clínicas del SH con las propias de la enfermedad de base. Dichos criterios se muestran en la tabla 9:

Tabla 9. Criterios diagnósticos de la sociedad HLH-2004 para el diagnóstico de síndrome hemofagocítico.

Diagnóstico molecular consistente con HLH: Mutaciones patológicas de PRF1, UNC13D, STXBP1, RAB27A, STX11, SH2D1A o XIAP
o
Cinco de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ • Esplenomegalia • Citopenias (afectando a 2 de las 3 líneas celulares en sangre periférica) • Hipertrigliceridemia en ayuno y/o hipofibrinogenemia • Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, nódulos linfáticos o hígado • Actividad de las células natural-killer baja o ausente • Ferritina elevada ($> 1.123,5 \text{ pmol/l}$) • Aumento de la concentración de CD25 (cadena alfa del receptor soluble de interleuquina 2)

Existen también otros criterios diagnósticos (ver tabla 10) que son los establecidos por el grupo de trabajo de lupus de la Sociedad de Reumatología Pediátrica Europea,

tiene una sensibilidad y especificidad del 92,1 y 90,9 % respectivamente ⁵⁶. Tienen como ventaja que se recomienda realizar la biopsia de médula ósea en caso de dudas con el diagnóstico, evitando retrasos así a la hora de iniciar el tratamiento. La desventaja frente a los criterios anteriores (HLH-2004) es que no distinguen patología infecciosa.

Tabla 10. Criterios diagnósticos preliminares para el síndrome hemofagocítico como complicación de LES juvenil.

<p>Criterios clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (>38°C) • Hepatomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal) • Esplenomegalia (≥ 3 cm por debajo del reborde costal) • Manifestaciones hemorrágicas (púrpura, facilidad para presentar hematomas o gingivorragia) • Disfunción del sistema nervioso central (irritabilidad, desorientación, letargo, dolor de cabeza, convulsiones, coma)
<p>Criterios de laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citopenia en 2 o más líneas celulares: <ul style="list-style-type: none"> ○ leucocitos $\leq 4 \times 10^9/l$ ○ hemoglobina ≤ 9 g/dl, o ○ plaquetas $\leq 150 \times 10^9/l$ • Aumento del aspartato aminotransferasa (>40 U/l) • Aumento de lactato deshidrogenasa (>567 U/l) • Hipofibrinogenemia (<1,5 g/l) • Hipertrigliceridemia (>178 mg/dl) • Hiperferritiniemia (>500ug/l)
<p>Criterio histopatológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de macrófagos hemofagocíticos en médula ósea.

Para el diagnóstico se requiere la presencia simultánea de al menos 1 criterio clínico y 2 de laboratorio. La biopsia de médula ósea puede ser necesaria sólo en casos dudosos.

En los estudios histopatológicos el hallazgo clave es la visualización de la fagocitosis de células hematopoyéticas por parte de los macrófagos activados.

Es un síndrome que siempre ha de ser interpretado dentro del contexto clínico ya que hay situaciones fisiológicas en las que también se puede encontrar un aumento de la hemofagocitosis como en las transfusiones sanguíneas, infecciones, enfermedades autoinmunes y otras causas de daño de médula ósea. No existe un consenso para

diferenciar la hemofagocitosis fisiológica de la patológica, aunque lo más aceptado es el hallazgo de hemofagocitosis en más del 2-3% de los macrófagos.

La localización preferida para su estudio anatomopatológico es la médula ósea con un 84% de aspirados positivos en adultos con SH. El estudio de la biopsia de médula ósea es menos efectivo (64%) que el aspirado, pero puede ser útil para descartar neoplasias hematológicas subyacentes ⁵¹.

Tratamiento:

El objetivo del tratamiento es detener la excesiva respuesta inflamatoria. Para ello se basa en tres pilares ⁵¹:

- medidas de soporte básico al ser una patología potencialmente letal.
- eliminar los desencadenantes para que desaparezca el estímulo que provocó la activación anormal del sistema inmune.
- tratamiento inmunosupresor o citotóxico para suprimir la excesiva respuesta inflamatoria.

No hay grandes estudios realizados hasta la fecha, por lo que las conclusiones son extraídas de pequeñas series. La naturaleza de los desencadenantes o la patología subyacente es lo que guiará a la hora de escoger los tratamientos.

No existe ninguna guía concreta para el manejo del SH asociado a enfermedades autoinmunes ⁵⁵. Como tratamiento inicial en todas las guías se incluyen los glucocorticoides. Se ha visto que monoterapia con pulsos de metilprednisolona en pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes fueron eficaces hasta en el 50% de los casos.

El fármaco más usado tanto en adultos como niños es la ciclosporina A, con una tasa de supervivencia en enfermedades autoinmunes del 76%. Hay que tener cuidado en el caso de la presencia de alteraciones de la función renal o hepática y disminuir la dosis para evitar el riesgo de toxicidad en el sistema nervioso central.

También se ha utilizado con éxito metotrexato, ciclofosfamida e inmunoglobulinas intravenosas, estas últimas sobretudo en los casos en los que haya una infección viral

asociada. En las guías pediátricas HLH de 1994 y 2004 se incluyó una pauta quimioterápica con etopósido. Se objetivó que esas pautas tienen un mejor resultado en pacientes con desencadenantes neoplásicos e infecciosos que en pacientes con patología sistémica autoinmune de base.

Las terapias biológicas, escogidas en función de cada patología subyacente, han obtenido también una buena respuesta. Las más utilizadas son anakinra, rituximab, infliximab y etanercept ⁵¹.

Evolución y pronóstico:

EL SH es una patología grave con una mortalidad del 41% en 1.109 adultos descritos en la literatura ⁵¹. Según la patología de base del paciente el pronóstico será diferente, es mejor en el caso de patologías sistémicas autoinmunes que en las neoplásicas.

Aunque la mortalidad es alta en las primeras semanas por el riesgo de fallo multiorgánico progresivo, también puede ocurrir más tarde por efectos adversos por los tratamientos administrados.

Se considera que el SH es refractario cuando persiste una ausencia de respuesta al tratamiento a las dos o tres semanas de iniciarlo.

Pueden producirse recaídas aunque se desconoce la frecuencia con la que ocurren o los desencadenantes ⁵⁷.

Valoración de la situación clínica del lupus eritematoso sistémico

Evaluación de la actividad

El curso de la enfermedad en el LES puede ser muy variable, por lo que es necesario mantener un seguimiento estandarizado en el tiempo y es muy recomendable utilizar instrumentos de medida objetivos para evaluar la situación de actividad de la enfermedad en cada momento.

Se define la actividad de la enfermedad como aquellas manifestaciones clínicas o de laboratorio reversibles, que reflejan la afectación inmunológica e inflamatoria en los distintos órganos y sistemas en un momento puntual ⁵⁸. Sólo se deben evaluar las manifestaciones que son atribuibles al proceso inmuno-inflamatorio causado por el

propio LES ⁵⁹. Se han desarrollado varios índices, que se clasifican en índices por sistemas e índices globales.

Los más utilizados son:

- Índices por sistemas:
 - British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG)
- Índices globales:
 - Systemic Lupus Assessment Measure (SLAM)
 - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)
 - Lupus Activity Index (LAI)
 - European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)

El índice SLEDAI está compuesto por 24 ítems que valoran la actividad, únicamente atribuible al LES, a nivel de 9 sistemas. Es un índice ponderado, por lo que las manifestaciones obtienen una puntuación determinada en función de su importancia. La modificación SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus- Nasional Assessment trial) del índice SLEDAI ^{60,61} contiene varias mejoras considerando manifestaciones que no estaban presentes previamente y otras se define mejor para excluir casos de daño irreversible (ver Anexo 1).

Es un índice que puede utilizarse de manera retrospectiva ⁶².

Según la puntuación, el grado de actividad del LES se clasifica en la siguiente forma:

- remisión: 0 puntos.
- actividad leve: 0-5 puntos.
- actividad moderada: 6-10 puntos.
- actividad grave: > 10 puntos.

Evaluación del daño

En las últimas décadas ha mejorado mucho la supervivencia del LES, partiendo de una tasa de supervivencia alrededor del 50% en 1.950 a ser mayor del 90% desde 1.990 ⁶³. Por ello, en los últimos años han adquirido mayor importancia otras medidas de desenlace como el daño acumulado ⁶⁴.

El daño se define como aquel cambio irreversible, que está presente durante más de 6 meses tras el diagnóstico de LES y que puede ser debido al propio LES, a comorbilidades o a los tratamientos administrados.

Su evaluación es importante puesto que se ha demostrado que existe una correlación entre el daño y la mortalidad de los pacientes con LES. Cuanto mayor es el daño acumulado peor es el pronóstico.

No toda manifestación de daño se asocia a mortalidad de la misma manera. Se ha visto que los pacientes con LES se pueden dividir en diferentes grupos homogéneos (clusters) en función del daño acumulado, cada grupo presenta una mortalidad diferente ⁶⁴.

Se están realizando estudios para ver la cronología de las manifestaciones de LES a la hora de producirse daño. El acúmulo de daño es mayor en el primer año tras el diagnóstico de LES ⁶⁵.

El índice validado para medir el daño en LES es el Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI) ⁶⁶ (ver Anexo 2).

Este índice evalúa cambios irreversibles a nivel de doce dominios diferentes. Los valores de daño medidos con este índice no pueden decrecer con el tiempo, sino que siempre permanecen estables o aumentan a lo largo de la evolución del LES ⁵⁹.

Al igual que el SLEDAI, se ha estudiado su validez para utilizarlo de manera retrospectiva. Existe una buena concordancia entre los datos obtenidos de manera prospectiva y retrospectiva ⁶⁷.

Justificación y objetivos

Justificación y objetivos

Los índices de actividad de pacientes con LES valoran la presencia de las manifestaciones hematológicas que aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes. En el Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) aparecen recogidas otras manifestaciones hematológicas menos frecuentes pero muy graves, como son: la púrpura trombótica trombocitopénica, la aplasia pura de células rojas y el síndrome hemofagocítico.

Por ello, nos hemos planteado estudiar los pacientes con LES y alguna de estas tres manifestaciones hematológicas, con los siguientes objetivos:

- Realizar una descripción de los pacientes de RELESSER con púrpura trombótica trombocitopénica, aplasia pura de células rojas y síndrome hemofagocítico:
 - Analizar las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio e inmunológicas de estos pacientes.
 - Estudiar los episodios de cada patología, revisando las pautas de tratamientos recibidas y la respuesta a las mismas.
 - Identificar las complicaciones durante los ingresos hospitalarios y de la mortalidad.
 - Estudiar la evolución de los pacientes después de estos episodios, valorando los aparatos y sistemas afectados posteriormente por el LES (un año después del episodio de PTT, APCR o SH y hasta la última evaluación existente del paciente), los índices de actividad y daño así como las recidivas de las manifestaciones hematológicas objeto de este estudio.
- Analizar dichos pacientes de manera comparativa frente a los casos publicados en la literatura.

Material y métodos

Material y métodos

Registro de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología

El Registro nacional de lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) es un proyecto que comenzó en el año 2010 ⁶⁸. Es un registro de base hospitalaria de pacientes adultos con LES, con recogida electrónica de datos procedentes de la revisión de historias clínicas. El primer paciente se incluyó en octubre de 2011 y el último en agosto de 2012.

El proyecto fue aprobado por un comité ético de investigación clínica (ver anexo 3).

Objetivos del RELESSER:

El objetivo principal de este registro es describir y caracterizar a los pacientes con LES controlados habitualmente en los servicios de Reumatología de España, con el fin de:

- Describir las características sociodemográficas y clínico-analíticas de los pacientes con LES y LES incompleto (menos de cuatro criterios ACR) asistidos en España, en especial aquellas manifestaciones clínicas poco frecuentes (<1%) así como el estatus de la enfermedad, gravedad, tratamientos, complicaciones y comorbilidad.
- Estimar la prevalencia puntual y acumulada de determinadas características clínicas.
- Establecer un registro amplio y homogéneo de pacientes bien caracterizados, para poder realizar posteriormente nuevos estudios prospectivos a partir de esta base de datos.

Criterios de selección del RELESSER:

- Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de LES por su médico, independientemente de que cumplan o no todos los criterios ACR de 1997, y sin tener en cuenta la edad de inicio del proceso.

- Se excluyeron aquellos pacientes en los que no se podía cumplimentar al menos el 50% de los datos necesarios a partir de la historia clínica.
- No se consideraron criterio de exclusión los casos de pacientes fallecidos o trasladados a otros centros siempre que la información necesaria estuviese recogida en la historia clínica.

Selección de pacientes del RELESSER:

Teniendo en cuenta los criterios de selección, los pacientes se escogieron de manera aleatoria y consecutiva entre los pacientes adultos diagnosticados de LES. Para ello se pidió a cada centro que hiciese un censo aproximado de sus pacientes con LES. A su vez, teniendo en cuenta la prevalencia menor del 1% de diferentes manifestaciones del LES, se calculó un tamaño muestral mínimo necesario de 2.466 pacientes.

Finalmente se obtuvieron datos de 3.658 pacientes con LES tratados en 45 centros repartidos de manera homogénea por toda la geografía española que participaron de manera voluntaria en el estudio.

Registro de datos del RELESSER:

Una vez seleccionados los pacientes se recogieron los datos acordados en una plataforma web diseñada específicamente para este proyecto, a la que accedía cada médico investigador de este estudio con su propio usuario y contraseña. Cada responsable del centro participante recibió un entrenamiento previo a la inclusión de los datos en la plataforma. El protocolo de ingreso de datos está constituido por un total de 400 variables diferentes para cada paciente.

Posteriormente la base de datos fue sometida a una monitorización para detectar inconsistencias y datos incompletos, que posteriormente fueron corregidos por los investigadores. Así finalmente únicamente los datos incompletos fueron menores del 5% en el 92% de las variables esenciales.

La información que se recogió abarcaba los siguientes apartados:

- **Variables demográficas:** edad, género y raza.

- **Variables clínicas:** comorbilidades, inicio de la enfermedad, tiempo hasta el diagnóstico desde el primer síntoma, duración de la enfermedad, cumplimiento de criterios diagnósticos ACR, índices de actividad Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity (SELENA-SLEDAI) y British Isles Lupus Assesment Group (BILAG) 2004, cumplimiento de criterios de Sidney para el Síndrome Antifosfolípido, daño acumulado por el índice Systemic Lupus Collaborating Clinics/ACR Damage Index (SDI), variables sobre gravedad de la enfermedad (índice de Katz), hospitalizaciones, tratamientos recibidos en la actualidad y en el pasado con las causas de suspensión de las mismas medidas no farmacológicas, muerte del paciente y causa.
- **Variables inmunológicas:** niveles de complemento, presencia de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anti-Sm, anti-RNP, anticuerpos antifosfolípido) y anticoagulante lúpico.
- **Manifestaciones clínicas** del LES incluidas en los índices de actividad y daño (SELENA-SLEDAI y SDI). Además de otras manifestaciones del LES no recogidas en este índice.

Manifestaciones hematológicas poco frecuentes

Existen una serie de manifestaciones hematológicas en el LES que no aparecen reflejadas en los índices de actividad como el SLEDAI, como son la PTT, APCR y el SH. Las tres manifestaciones aparecen recogidas en la base de datos RELESSER. A partir de ella se seleccionaron los pacientes con las manifestaciones hematológicas poco frecuentes objeto de nuestro estudio.

En esta base de datos únicamente aparecía reflejado si habían presentado dicha manifestación como variable dicotómica (sí/no). Para profundizar en el estudio de estas manifestaciones se preparó un protocolo para cada una de las patologías, incluyendo hasta 1.200 variables aproximadamente, redactando un manual del investigador para cada uno de los casos (ver anexo 4). Se contactó a continuación con los investigadores de cada centro de los que habían incluido pacientes con estas

manifestaciones hematológicas objeto de este estudio, para completar el cuestionario específico.

En las tres patologías se siguió un esquema semejante adaptándolo a las peculiaridades de cada una:

- 1) características demográficas y filiación.
- 2) cronología de la manifestación hematológica con respecto al diagnóstico de LES.
- 3) sistemas que presentaron actividad por el LES antes de la PTT/APCR/SH.
- 4) tratamientos recibidos para el LES hasta ese momento.
- 5) posibles desencadenantes de la manifestación hematológica.
- 6) manifestaciones clínicas de la PTT/APCR/SH.
- 7) manifestaciones del LES presentes en el momento del diagnóstico de PTT/APCR/SH. Índices de actividad y daño del LES en ese momento.
- 8) pruebas diagnósticas de la enfermedad. Hemogramas, bioquímicas, pruebas de imagen, anatomía patológica y otras pruebas complementarias.
- 9) manejo del episodio. Hospitalizaciones y complicaciones durante el ingreso. Tratamientos recibidos de manera cronológica, líneas de tratamiento necesarias y causas de suspensión de las mismas.
- 10) evolución posterior de PTT/APCR/SH. Recidivas. Estudio de los episodios de cada recidiva similar al del primer episodio.
- 11) evolución posterior del LES: sistemas afectados posteriormente, evolución del LES durante los doce meses siguientes al diagnóstico de PTT/APCR/SH así como evolución del LES hasta la última evaluación disponible del paciente.

A través de la codificación del RELESSER se localizó a cada paciente y al centro al que pertenecen. Se contactó con cada investigador para confirmar los diagnósticos y se les envió un cuaderno de recogida de datos para cada paciente.

Descartados los pacientes con información incompleta por falta de datos en las historias clínicas, cumplieron criterios de inclusión en este estudio: 19 PTT, 5 APCR y 7 SH.

Análisis de los datos

- Partiendo de la base de datos de RELESSER se identificaron los pacientes con las manifestaciones objeto de este estudio utilizando el software SPSS statistics (SPSS inc, Chicago, Illinois versión 17.0).
- A continuación se prepararon los distintos cuadernos de recogida de datos y se prepararon las bases de datos utilizando Microsoft® Excel 2011 para Mac.
- El análisis estadístico de los resultados de nuestra serie y de los datos encontrados en la literatura se realizó con el software GraphPad Prism versión 6.0c. Se hicieron cálculos sobre prevalencia, porcentajes, medias, medianas y desviaciones estándar fundamentalmente.

Revisión de la bibliografía

Para poder comparar nuestros datos con los publicados hasta el momento actual, se realizó una búsqueda bibliográfica de todos los casos publicados hasta junio de 2016 en la base de datos de Medline ® a través de la herramienta PubMed , utilizando la combinación de términos “systemic lupus erythematosus” y [“thrombotic thrombocytopenic purpura” o “pure red cell aplasia” o “hemophagocytic syndrome”] así como sus acrónimos, abreviaturas y sinónimos. Se revisaron tanto artículos de revisión, como series de pacientes y casos clínicos, así como las referencias presentes en los mismos.

Para el posterior análisis, se excluyeron los artículos que no estaban en inglés, los casos de pacientes en edad pediátrica y los casos con datos incompletos e insuficientes para realizar nuestro estudio.

Con todo ello se buscaba identificar los aspectos más relevantes sobre estas patologías y mostrar la evidencia disponible hasta el momento.

Resultados

Resultados

De los 3.658 pacientes incluidos en RELESSER, el 81% presentaron manifestaciones hematológicas, correspondiendo únicamente en 19 casos a PTT, 5 a APCR y 7 a SH. Es decir, del total de pacientes con manifestaciones hematológicas sólo el 0,5% presentó PTT, el 0,1% presentó APCR y sólo el 0,2% presentó SH.

Resultados del estudio de los pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica y lupus eritematoso sistémico

1) Epidemiología:

En nuestro estudio se identificaron 19 casos de PTT. Teniendo en cuenta el número total de pacientes incluidos en el RELESSER se estima una prevalencia de 0,5% en nuestra muestra. El 100% son mujeres, 94,7% de raza caucásica y con una edad media (\pm D.E.) en el momento del diagnóstico de LES de 28,9 (\pm 11,4) años.

Cronología:

Al estudiar el orden cronológico en el que se presentaron el LES y la PTT en cada paciente, se ve que en la mayoría de los casos la PTT fue posterior al diagnóstico de LES, una media (\pm D.E.) de 73,6 (\pm 60,5) meses después. Esto ocurrió en el 57,9 % (11 de 19) de los casos. En el 26,3 % de los casos (5 de 19) el debut de ambas entidades fue simultáneo. Lo menos frecuente fue que la PTT fuese previa al LES. En nuestra serie esto únicamente sucedió en el 15,8 % de los casos (3 de 19). La manifestación hematológica se produjo una media (\pm D.E.) de 25,3 (\pm 8,5) meses antes que el LES.

Antecedentes de interés: Ninguno de estos pacientes tenían antecedentes familiares conocidos de enfermedad autoinmune. Tres pacientes presentaron además síndrome de Sjögren.

2) Características del LES hasta el momento de la PTT:

Teniendo en cuenta la cronología de la aparición de los eventos LES y PTT, se dividen los pacientes de la siguiente manera:

- Grupo 1: los pacientes que ya tenían diagnosticado su LES y desarrollaron una PTT (11 pacientes).
- Grupo 2: los pacientes que desarrollaron el LES y la PTT simultáneamente (5 pacientes).
- Grupo 3: pacientes que presentaron primero la PTT y después el LES (3 pacientes).

2.1) Grupo 1. Sistemas afectados por el LES:

En primer lugar se estudia la afectación por el LES que presentaron los pacientes antes de la PTT, por ello en este apartado sólo se puede hablar de los pacientes pertenecientes al Grupo 1.

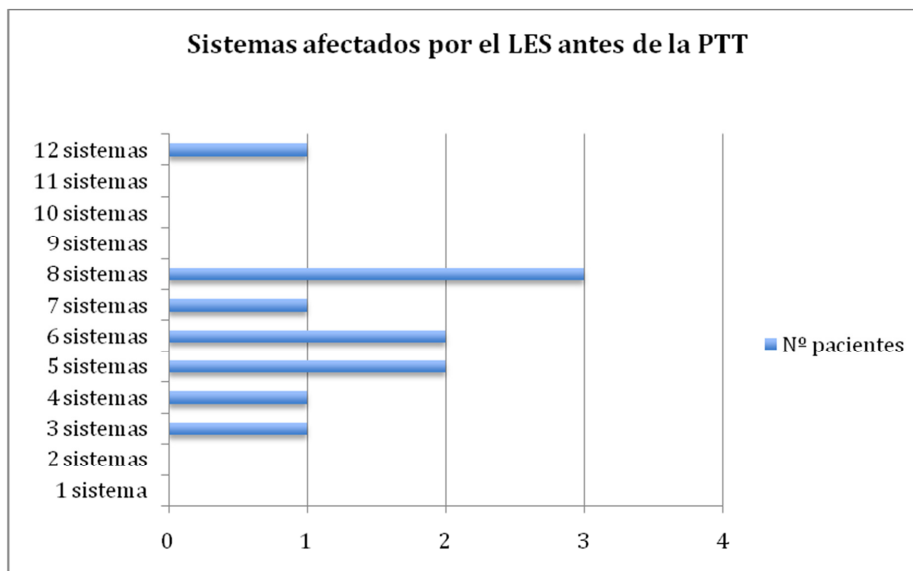
A continuación se analiza qué sistemas presentaron actividad lúpica en algún momento de la historia de la enfermedad de estos pacientes. Para ello se evalúan doce sistemas o dominios diferentes. La tabla 11 muestra los sistemas que habían presentado afectación ordenados según la prevalencia de su afectación:

Tabla 11. Sistemas que habían presentado actividad por el lupus eritematoso sistémico antes de la purpura trombótica trombocitopénica.

Sistema/Dominio:	Nº pacientes:
Serológico	11 de 11 (100%)
Mucocutáneo	10 de 11 (90,9%)
Renal	9 de 11 (81,8%)
Musculoesquelético	9 de 11 (81,8%)
Constitucional	8 de 11 (72,7%)
Hematológico	8 de 11 (72,7%)
Vascular	5 de 11 (45,5%)
Cardíaco	4 de 11 (36,4%)
Respiratorio	3 de 11 (27,3%)
Neuropsiquiátrico	2 de 11 (18,1%)
Gastrointestinal	2 de 11 (18,1%)
Oftalmológico	1 de 11 (9,1%)

De los doce sistemas evaluados, el número medio (\pm D.E.) de sistemas que habían presentado actividad en cada paciente fueron 6,6 (\pm 2,5). El gráfico 1 muestra el número de sistemas afectados en cada paciente, previamente a la PTT.

Gráfico 1. Distribución del número de sistemas afectados por paciente.



a) Afectación serológica:

Todos los pacientes presentaron afectación a este nivel. En la siguiente tabla (tabla 12) muestra en orden decreciente los anticuerpos que se objetivaron en estos pacientes.

Tabla 12. Afectación serológica de los pacientes por el lupus eritematoso sistémico.

Anticuerpo/Alteración	Nº pacientes
Anti-dsDNA	8 de 11 (72,7%)
ANA	7 de 11 (63,6%)
Anticardiolipina IgG	5 de 11 (45,5%)
Hipocomplementemia	5 de 11 (45,5%)
Anti-Sm	4 de 11 (36,4%)
Anti-Ro/SSA	3 de 11 (27,3%)
Anticardiolipina IgM	3 de 11 (27,3%)
Anti-RNP	2 de 11 (18,1%)
Anti-La/SSB	2 de 11 (18,1%)
Falsa serología luética	1 de 11 (9,1%)

No hubo ningún paciente que hubiese presentado positivos: anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-beta2glicoproteína-I Ig G e IgM.

b) Afectación mucocutánea:

El 90,9% (10 de 11) de las pacientes de este grupo presentaron algún tipo de manifestación cutánea. Las dos manifestaciones más frecuentes (60%) fueron la presencia de eritema malar y alopecia. A continuación estarían las úlceras orales con un 40% de los casos, seguido de la fotosensibilidad en el 30%. Sólo desarrollaron lesiones vasculíticas cutáneas el 20% de los casos y sólo un paciente fue diagnosticado de lupus discoide.

c) Afectación renal:

La mayoría de los pacientes presentaron afectación renal (9 de 11) , pero en diferentes grados.

- Proteinuria/Nefritis no biopsiada: 4 de los 9 pacientes afectados.
- Nefritis lúpica tipo III (proliferativa focal): 4 de los 9 casos, uno de ellos en un segundo brote evolucionó a nefritis lúpica tipo IV.
- Nefritis lúpica tipo IV: 2 de los 9 casos (incluyendo al paciente que inicialmente había sido una nefritis lúpica tipo III).

d) Afectación musculoesquelética:

En cuanto a la afectación articular, de las nueve pacientes que presentaron actividad a este nivel, el 100% presentó artritis. Solamente dos pacientes presentaron miopatía inflamatoria.

e) Afectación constitucional:

De las ocho pacientes con este tipo de manifestaciones, todas presentaron fiebre por el LES en algún momento de la enfermedad. Sólo dos pacientes presentaron

linfadenopatías e igualmente sólo dos de ellas tuvieron una pérdida de peso manifiesta.

Otro síntoma presente fue astenia en tres de estas ocho pacientes.

f) Afectación hematológica:

Lo más frecuente en este grupo fueron las citopenias. Sólo una de las ocho pacientes presentó pancitopenia. Lo más habitual fueron las leucopenias (3 de 8 pacientes): dos linfopenias y una neutropenia.

Más de la mitad de las pacientes tuvieron anemia (5 de 8) pero sólo en uno de los casos fue una anemia hemolítica.

g) Afectación vascular:

Las manifestaciones de este grupo incluyen el fenómeno de Raynaud y vasculitis.

La mayoría de las pacientes presentaron vasculitis (4 de 5 pacientes) que se describió como cutánea en tres de los casos y como vasculitis leucocitoclástica con una trombosis poplítea izquierda en una de las pacientes.

El fenómeno de Raynaud estuvo presente en tres de las pacientes con manifestaciones de este tipo.

h) Afectación cardíaca:

Lo más frecuente fue la afectación por pericarditis en tres de los cuatro casos. Sólo una de las pacientes había presentado una disfunción valvular requiriendo un recambio valvular mitral por una estenosis mitral severa que condicionaba una insuficiencia cardíaca grado III de la NYHA (New York heart association), todo ello secundario al LES.

i) Afectación respiratoria:

Una paciente había sido diagnosticada de neumonitis lúpica y otras dos habían presentado episodios de pleuritis.

j) Afectación neuropsiquiátrica:

En este apartado la única manifestación presente fueron crisis comiciales en dos pacientes.

k) Afectación gastrointestinal:

Solamente dos de las once pacientes presentaron manifestaciones clínicas gastrointestinales de origen lúpico: una paciente tuvo una pancreatitis y otra una peritonitis.

l) Afectación oftalmológica:

Únicamente una paciente presentó una retinopatía con cuerpos citoides.

2.2) Tratamientos para el LES previos a la PTT:

A continuación se describen los tratamientos que habían recibido estos pacientes para el LES hasta el momento del diagnóstico de la PTT. En la tabla 13 aparecen ordenados en orden decreciente teniendo en cuenta el número de pacientes con cada tratamiento en el momento del diagnóstico de la PTT.

Tabla 13. Tratamientos recibidos para el lupus eritematoso sistémico previos a la púrpura trombótica trombocitopénica.

Tratamiento	Nº de pacientes tratados		
	En el pasado	Al diagnóstico de PTT	Nunca
Glucocorticoides	3	8	0
Antipalúdicos	3	5	3
Anticoagulante oral	1	3	7
Azatioprina	3	2	6
Ciclofosfamida	3	2	6
Acido acetilsalicílico	1	1	9
Micofenolato	0	1	10
AINES	9	0	2
Metotrexato	3	0	8
Inmunoglobulinas	1	0	10

AINES: antiinflamatoiros no esteroideos.

El tratamiento más frecuente fueron los **glucocorticoides**, en el 81,8% de los casos.

De los ocho pacientes que estaban recibiendo glucocorticoides, tres habían precisado un aumento de la dosis de glucocorticoides en el mes previo al diagnóstico de PTT. Así pasaron de recibir una media (\pm D.E.) de 20 (\pm 13,3) mg/día de prednisona vía oral a 34,2 (\pm 23,2) mg/día.

En cuanto a los **antipalúdicos**, tres pacientes los habían recibido previamente y que tuvieron que suspenderlos. En uno de los casos se suspendió por ineficacia tras su toma durante dos meses. En otro caso se suspendió en dos ocasiones, la primera vez por deseo gestacional y la segunda vez por toxicidad ocular, teniendo finalmente un tiempo de exposición al fármaco de 46 meses. Tres meses después de su suspensión, se desarrolló la PTT. En el último caso se suspendió tras 108 meses de tratamiento por sospecha de toxicidad y de relación con la PTT.

Los pacientes que en el pasado habían recibido **azatioprina** son los mismos que habían recibido previamente también **ciclofosfamida**.

Ningún paciente había recibido tratamiento con leflunomida, ácido micofenólico ni con ningún anti-TNF (factor de necrosis tumoral).

3) Episodio de PTT:

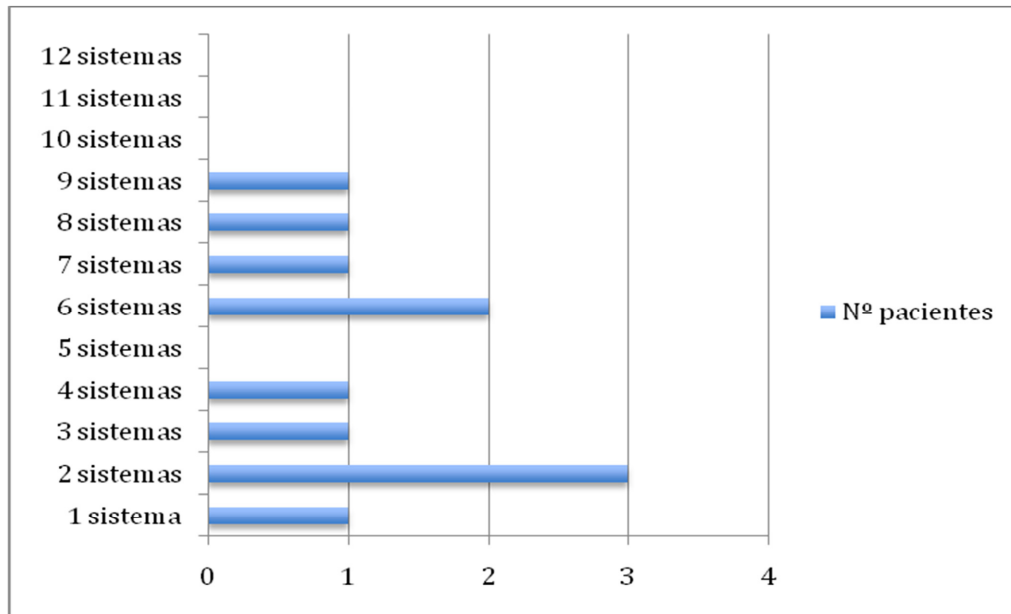
3.a) El LES en el momento del diagnóstico de la PTT:

A continuación se describe la actividad lúpica que presentaban en el momento del diagnóstico de la PTT todos los pacientes de los grupos 1 y 2.

- **Grupo 1** (primero LES y después PTT):

En el siguiente el gráfico 2 se muestra el número de sistemas afectados por el LES en cada caso. La media (\pm D.E.) fue de 4,7 (\pm 2,8) sistemas afectados.

Gráfico 2. Número de sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 1.



A continuación se desglosan los diferentes sistemas viendo el número de pacientes que presentaron manifestaciones en cada uno, así como el tipo de manifestaciones dentro de cada grupo.

Tabla 14. Sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica.

Sistema:	Nº pacientes:
Hematológico	11 de 11 (100%)
Serológico	11 de 11 (100%)
Renal	7 de 11 (63,6%)
Constitucional	5 de 11 (45,5 %)
Mucocutáneo	4 de 11 (36,4%)
Neuropsiquiátrico	4 de 11 (36,4%)
Respiratorio	3 de 11 (27,3%)
Cardíaco	2 de 11 (16,7%)
Oftalmológico	2 de 11 (16,7%)
Musculoesquelético	1 de 11 (9,1%)
Vascular	1 de 11 (9,1%)
Gastrointestinal	0 de 11 (0%)

- A) Afectación hematológica:
Todos los casos presentaron anemia hemolítica además de trombopenia. Dos casos presentaron además leucopenia y uno pancitopenia.
- B) Afectación serológica:
Lo más frecuente fue la positividad para los ANA así como para los anti-dsDNA con siete pacientes cada uno. En seis de los casos estaba presente una hipocomplementemia. Tres pacientes presentaron anticuerpos anticardiolipina IgG. Dos pacientes presentaron anticuerpos anti-SSA. En el caso de anticuerpos anti-SSB, anti-RNP y anti-Sm sólo fueron positivos en un paciente, respectivamente.
- C) Afectación renal:
Siete de los once pacientes fueron diagnosticados de afectación renal, presentando proteinuria en rango nefrótico cinco de ellos. Otros dos presentaron proteinuria sin alcanzar rango nefrótico. Se biopsiaron tres pacientes, dos fueron clasificados como glomerulonefritis lúpica tipo IV y otro se diagnóstico de microangiopatía trombótica.
- D) Afectación constitucional:
Los cinco pacientes presentaron fiebre, además uno de ellos presentó pérdida de peso.
- E) Afectación mucocutánea:
Los cuatro pacientes presentaron eritema malar, dos de ellos acompañados de úlceras orales y uno además de vasculitis cutánea.
- F) Afectación neuropsiquiátrica:
De los cuatro pacientes, tres presentaron crisis convulsivas. Uno de ellos además se acompañó de un síndrome orgánico cerebral. Un paciente presentó cefalea lúpica.
- G) Afectación respiratoria:

De los tres casos presentados, uno cursó con una neumonitis, otro con una hemorragia pulmonar severa y otro con una pleuritis.

- H) Afectación cardíaca:

Dos pacientes presentaron manifestaciones de este tipo, siendo uno de los casos una miocardiopatía y otro una pericarditis.

- I) Afectación oftalmológica:

Un paciente presentó una hemorragia retiniana y otro presentó trastornos visuales con alucinaciones visuales y posteriormente desarrolló ceguera.

- J) Afectación musculoesquelética:

Sólo un paciente presentó poliartritis.

- K) Afectación vascular:

Una paciente presentó vasculitis.

- L) Afectación gastrointestinal:

Ninguna paciente presentó manifestaciones a este nivel.

Índices de actividad y daño del LES:

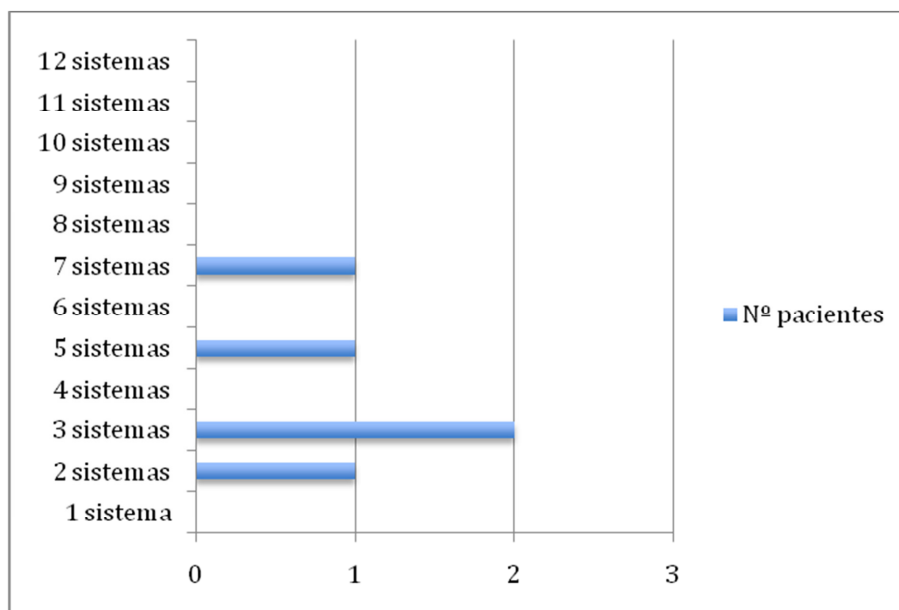
En diez de los once casos la actividad del LES en el momento de la PTT era alta, con puntuaciones en el índice SLEDAI mayores de seis. Seis pacientes presentaron puntuaciones mayores de veinte. La media (\pm D.E.) de la puntuación del índice SLEDAI de las once pacientes fue de 21,7 (\pm 15,2). La media de la puntuación del SDI fue de 1,45 (\pm 1,1).

2.2) **Grupo 2** (PTT y LES simultáneos)

En estos cinco pacientes, el número medio de sistemas afectados (\pm D.E.) fue de 4 (\pm 2) sistemas.

En el gráfico 3 aparece un resumen del número de sistemas afectados por el LES en cada paciente.

Gráfico 3. Número de sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica del grupo 2.



A continuación se desglosan los sistemas afectados para ver cuáles de ellos presentaron un mayor número de pacientes (ver tabla 15).

Tabla 15. Sistemas con actividad en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica.

Sistema/Dominio:	Nº pacientes:
Hematológico	5 de 5 (100%)
Serológico	5 de 5 (100%)
Constitucional	3 de 5 (60%)
Renal	2 de 5 (40%)
Musculoesquelético	2 de 5 (40%)
Respiratorio	1 de 5 (20%)
Cardíaco	1 de 5 (20%)
Mucocutáneo	1 de 5 (20%)
Neuropsiquiátrico	0 de 5 (0%)
Oftalmológico	0 de 5 (0%)
Vascular	0 de 5 (0%)
Gastrointestinal	0 de 5 (0%)

- A) Afectación hematológica: todos los casos presentaron trombopenia, tres de ellos anemia hemolítica y uno de ellos además presentaba leucopenia y linfopenia.
- B) Afectación serológica: de los cinco pacientes cuatro tenían ANA positivos, así como anti-dsDNA. Tres casos presentaron anti-SSA y en dos de ellos se detectó hipocomplementemia. Sólo uno de los casos presentaba positividad para anticardiolipina Ig G.
- C) Afectación constitucional: los tres casos presentaron fiebre.
- D) Afectación renal: proteinuria y hematuria en ambos casos, con unos niveles máximos de proteinuria de 1 y 2 g/día. No se biopsió ninguno de los dos casos.
- E) Afectación musculoesquelética: solamente encontramos artritis en dos casos.
- F) Afectación cardíaca y pulmonar: hubo una paciente que se diagnosticó de pleuropericarditis.
- G) Afectación cutánea: la única manifestación cutánea objetivada al diagnóstico de la PTT fue una púrpura.
- H) Afectación neuropsiquiátrica, oftalmológica, vascular y gastrointestinal: ningún paciente presentó actividad a estos niveles.

Índices de actividad y daño del LES:

En cuanto al índice de actividad SLEDAI, la puntuación media (\pm D.E.) en este grupo en el momento del diagnóstico de LES y PTT fue de 13,2 (\pm 5,7).

No es valorable el índice SDI, puesto que por definición se necesitan seis meses para poder hablar de daño por el LES y en este grupo el diagnóstico de PTT y LES es simultáneo. Por ello en todos los casos la puntuación sería de cero.

3.b) Características clínicas de la PTT:

Se analizó la clínica presentada en cada uno de los 3 grupos anteriormente descritos.

- **Grupo 1** (LES previo a la PTT):

De los once pacientes, ocho presentaron manifestaciones renales.

Seis pacientes tuvieron manifestaciones clínicas neurológicas: tres pacientes desarrollaron crisis convulsivas, una de ellas además con disartria

acompañante y otra con cefalea y accidente isquémico transitorio con pérdida de visión. En las pruebas de imagen se objetivaron infartos en todas ellas. Otra presentó un episodio de hemiparesia con cefalea, confusión y afasia; otra una pérdida de fuerza en una mano y alteración de lenguaje con recuperación posterior. Las pruebas de imagen también mostraron zonas isquémicas. Por último, el caso más leve, presentó síntomas inespecíficos.

Cinco de los once pacientes presentaron fiebre.

También fueron cinco los pacientes con episodios hemorrágicos: dos hemorragias pulmonares, una hemoptisis, una epistaxis, una hemorragia cerebral intraparenquimatosa y epistaxis.

También cinco pacientes presentaron afectación cardiológica: dos insuficiencia cardíaca, una miocardiopatía con taquicardia ventricular y edema agudo de pulmón, un dolor torácico con pleuropericarditis y una hipotensión.

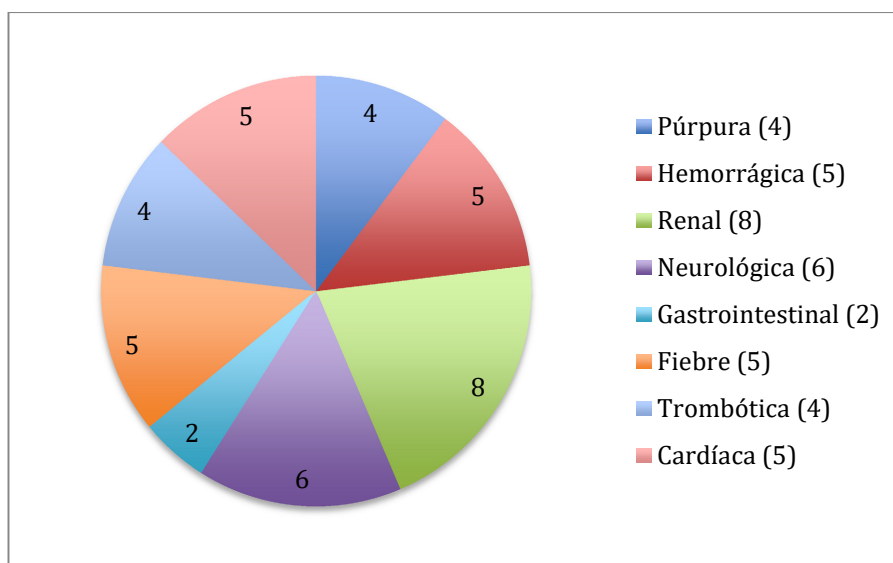
Fueron cuatro los pacientes con púrpura cutánea.

Otros cuatro pacientes presentaron clínica trombotica: tres a nivel cerebral y uno a nivel renal.

Sólo dos pacientes presentaron clínica gastrointestinal con un dolor abdominal difuso y una epigastralgia.

En el gráfico 4 se representa la distribución de las manifestaciones clínicas de este grupo:

Gráfico 4. Manifestaciones clínicas de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 1.



- **Grupo 2** (PTT y LES simultáneos):

Lo más frecuente en este grupo fue la fiebre en tres de los cinco pacientes así como la púrpura también en tres pacientes y las manifestaciones hemorrágicas con una paciente con hematuria, otra con metrorragia y una tercera con equimosis en tronco y extremidades.

Dos pacientes presentaron manifestaciones renales y uno presentó manifestaciones neurológicas con una tetraparesia consecuencia de una mielitis cervical.

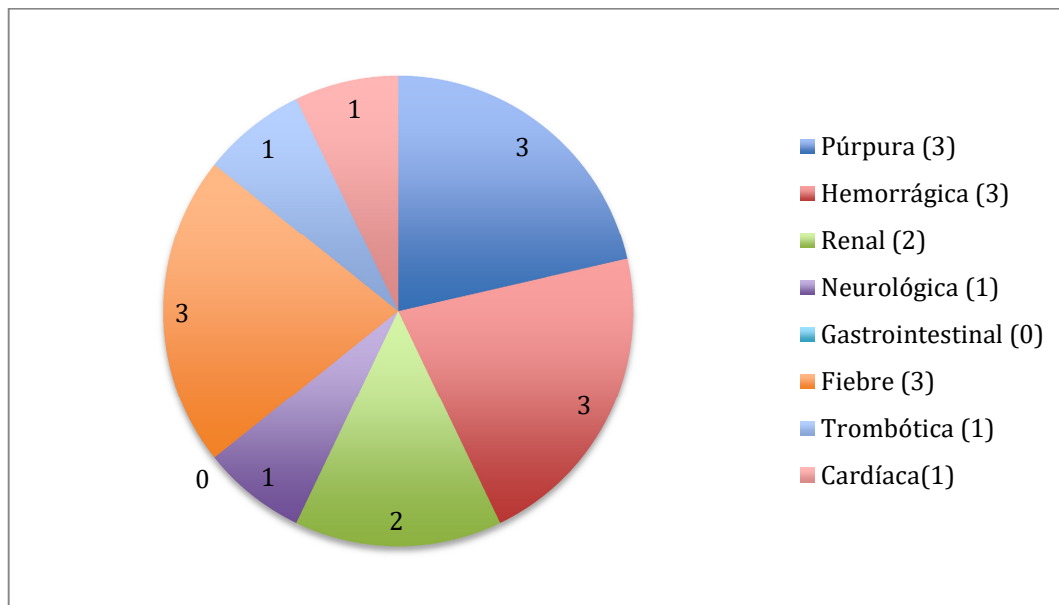
Un paciente presentó una trombosis (se desconoce si arterial o venosa) en la femoral común y superficial.

Por último un paciente presentó insuficiencia cardíaca.

Ningún paciente presentó manifestaciones clínicas gastrointestinales.

En el gráfico 5 se muestran las manifestaciones clínicas de este grupo.

Gráfico 5. Manifestaciones clínicas de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 2.

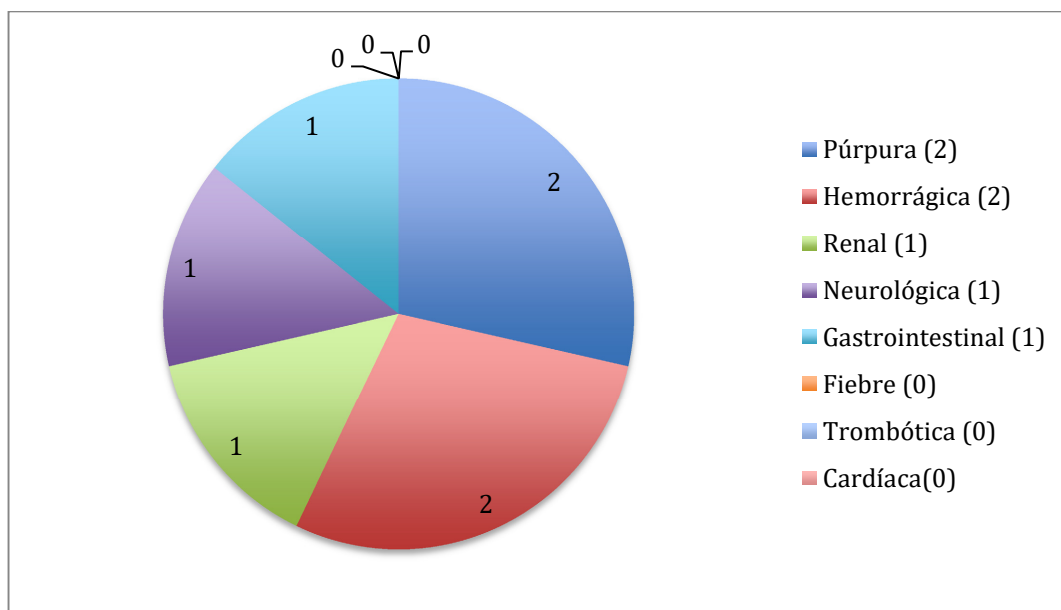


- **Grupo 3** (PTT previa al LES):

Las manifestaciones más frecuentes en este grupo fueron la presencia de púrpura cutánea y manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia y equimosis en extremidades inferiores) en dos de los tres pacientes de este grupo.

El otro paciente en cambio presentó afectación renal, neurológica con clínica de confusión con TAC normal; y clínica gastrointestinal con dolor abdominal. Ninguno presentó fiebre, ni episodios trombóticos ni afectación cardíaca. En el gráfico 6 aparecen representadas estas manifestaciones.

Gráfico 6. Manifestaciones clínicas de la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 3.



A continuación se muestran en la tabla 16 las puntuaciones medias tanto del índice SLEDAI como del SDI en cada grupo.

Tabla 16. Puntuaciones medias (\pm D.E.) de los índices SLEDAI y SDI al diagnóstico de la purpura trombótica trombocitopénica.

	SLEDAI	SDI
Grupo 1	22,3 (\pm 14,4)	1,5 (\pm 1,1)
Grupo 2	13,2 (\pm 5,7)	No procede
Grupo 3	No procede	No procede

3.c.) Desencadenantes de la PTT:

- **Grupo 1:** en tres casos la causa desencadenante se relacionó con infecciones. En 8 casos se relacionó con brotes de actividad lúpica. En dos casos con fármacos: ciclosporina e hidroxiclороquina, en uno de ellos con un transplante renal y solamente en uno la causa fue desconocida. En todos los casos de las

infecciones el desencadenante se solapó con brotes de actividad lúpica y en uno de esos casos además con el uso de ciclosporina.

- **Grupo 2:** en tres casos se creyó que el desencadenante fue un brote de LES, en otro el origen fue farmacológico (codeína y paracetamol). Por último en dos casos no se pudo concluir ningún desencadenante.
- **Grupo 3:** en este grupo solamente se relacionó como desencadenante una infección urinaria en uno de los casos. En el resto de los casos no se identificó ningún factor desencadenante.

3.d) Resultados analíticos del episodio de PTT:

A continuación, en la tabla 17, se comparan los resultados analíticos más destacables de los tres grupos de pacientes.

Tabla 17. Resultados analíticos en el momento del diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica.

	Grupo 1 (n=11)	Grupo 2 (n=5)	Grupo 3 (n=3)
Hemoglobina (g/dl)	7,4 ± 1,8	7,7 ± 2,1	10 ± 3,2
Anemia Hemolítica	11 de 11 pacientes	3 de 5 pacientes	2 de 3 pacientes
Haptoglobina	Baja: Normal: 1 caso N.D.: 3 casos	Baja: 2 casos N.D.:3 casos	Baja: 1 caso N.D.:2 casos
Reticulocitos	Altos: 8 casos Normales: 1 caso N.D.: 2 casos	Altos: 3 casos. Normal: 1 caso N.D.: 1 caso	Altos: 2 casos N.D.: 1 caso
Coombs directo	Positivo : 2 casos Negativo : 7 casos N.D: 2 casos	Negativo: 5 casos	Positivo: 1 caso N.D: 2 casos
Esquistocitos en frotis	Sí: 10 casos N.D: 1 caso	Sí: 4 casos N.D: 1 caso	Sí: 2 casos N.D: 1 caso
Plaquetas (±D.E.)	22.909 (±18.387)	25.200 (±38.590)	10.667 (±7.506)
Leucocitos (±D.E.)	2.751 (±1.759)	3.284 (±1.699)	5.643 (±600,5)
LDH (±D.E.)	Aumentada: 4 casos 1.126 (±680,5)	Aumentada: 4 casos Normal: 1 caso 597 ± 427,5	Aumentada :2 casos N.D.: 1 cas

		Grupo 1 (n=11)	Grupo 2 (n=5)	Grupo 3 (n=3)
GOT		Aumentada: 8 casos Normal: 3 casos	Aumentada: 1 caso Normal: 4 casos	Aumentada: 1 caso Normal: 1 caso N.D.: 1 caso
GPT		Aumentada: 6 casos Normal: 5 casos	Aumentada: 1 caso Normal: 4 casos	Aumentada: 1 caso Normal: 2 casos
GGT		Aumentada: 6 casos Normal: 5 casos	Aumentada: 1 caso Normal: 4 casos	Normal: 2 casos N.D.: 1 caso
FA		Aumentada: 1 caso Normal: 10 casos	Aumentada: 1 caso Normal: 4 casos	Normal: 2 casos N.D.: 1 cas
Creatinina (\pmD.E.) (mg/dl)		Aumentado: 8 casos 2,5 (\pm 1,5) Normal: 1 caso	Aumentado: 2 casos (3,5 y 1,7) Normal: 1 caso	Aumentado: 1 caso (4,6) Normal: 1 caso N.D.: 1 caso
Tasa de Filtración Glomerular (DMDR-4, ml/min)		Disminuido: 3 casos (30, 15 y 1 valor desconocido) Normal: 6 casos N.D.: 2 casos	Disminuido: 2 casos (32 y 34,7) Normal: 2 casos N.D.: 1 caso	Disminuido: 1 caso N.D.: 2 casos
Coagulación		Normal	Normal: 5 casos Fibrinógeno Aumentado: 1 caso	Normal: 1 caso N.D.: 2 casos
Estudio Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico	Negativos: 9 N.D.: 2	Positivos: 2 Negativo: 1 N.D.: 2	Positivos: 1 N.D.: 2
	Anticuerpos anticardiolipina	IgG positivo: 3 IgG negativo: 1 IgM positivo: 1 N.D.: 7	IgG positivo: 1 IgG negativo: 2 N.D.: 2	Negativo: 1 N.D.: 2
	Anticuerpos anti-beta2 glicoproteína-I	Negativos: 5 N.D.: 6	IgG positivo: 1 IgG negativo: 2 N.D.: 2	Negativo: 1 N.D.: 2
Orina elemental		Alterado: 8 casos (2 proteinuria, 3 hematuria, 2 piuria, 3 cilindros: hematíes, granulares, hialinos) Normal: 1 caso N.D.: 2 casos (se evaluó orina 24h)	Alterado: 3 casos (2 proteinuria, 3 hematuria, 2 piuria) N.D.: 2 casos	N.D.: 3 casos

	Grupo 1 (n=11)	Grupo 2 (n=5)	Grupo 3 (n=3)
Orina 24 horas (\pmD.E.) (proteinuria g/día)	Proteinuria media 8 casos: 7,6 (\pm 7,2) N.D.: 3 casos	Proteinuria 2 casos: 1,2 y 2 g/día N.D.: 3 casos	N.D.: 3 casos
ADAMTS13 (% actividad)	<10%: 2 casos 10-50%: 1 caso N.D.: 8 casos	<10%:1 caso 10-50%: 1 caso N.D.:3 casos	N.D.:3 casos
Biopsia Renal	Realizada en 2 casos: 1 nefritis lúpica tipo IV y 1 trombosis microangiopática N.D.: 9 casos	N.D.: 5 casos	N.D.:3 casos

N.D.:no determinada.

3.e) Manejo:

3.e.1) Hospitalización:

- **Grupo 1:**

Todos los pacientes requirieron ingreso hospitalario. La duración media (\pm D.E.) fue de 47,6 (\pm 50,3) días.

De los once pacientes, siete de ellos estuvieron en Unidades de cuidados intensivos, durante una media (\pm D.E.) de 18,1 (\pm 14,4) días.

Un paciente tuvo que ingresar en la Unidad de cuidados intensivos en dos ocasiones, la segunda a los diez días tras el primer alta.

El tiempo medio (\pm D.E.) transcurrido entre el diagnóstico de PTT y el ingreso en cuidados intensivos fue de 1(\pm 1,1) día.

La mayoría de los pacientes presentaron complicaciones (8 de 11). Lo más frecuente fueron las complicaciones infecciosas, cinco de los ocho casos: sepsis grave de origen no filiado con una neumonía, infección del tracto urinario por *Klebsiella* e infección sistémica por citomegalovirus (CMV), neumonía polimicrobiana, infección del tracto urinario por *Escherichia coli* y absceso perianal por *Streptococo constellatus*.

Lo siguiente más frecuente fueron las complicaciones vasculares con dos hemorragias pulmonares. Una de las pacientes además presentó un

edema agudo de pulmón, alargamiento electrocardiográfico del QT, taquicardia ventricular que precisó cardioversión y miocardiopatía.

Por último uno de los casos presentó una pancitopenia.

En este grupo dos pacientes fallecieron mientras estaban en la Unidad de cuidados intensivos, en uno de los casos fue por una hemorragia cerebral intraparenquimatosa y en el otro se achacó la muerte a la propia PTT.

- **Grupo 2:**

En este grupo también requirieron hospitalización todos los pacientes. La duración media (\pm D.E.) de los ingresos fue de 59,6 (\pm 22,3) días.

Dos pacientes requirieron ingreso en la Unidad de cuidados intensivos. El primer caso ingresó un día después del diagnóstico de PTT, durante 35 días y reingresando a los cinco días del alta de esta unidad. Presentó múltiples complicaciones como hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal, síndrome de distress respiratorio del adulto, diabetes esteroidea y neumonía necrotizante .

El segundo caso ingresó en la Unidad de cuidados intensivos nueve días después del diagnóstico de PTT y permaneció en ella durante cinco días.

Entre los pacientes que no requirieron cuidados intensivos sólo uno presentó complicaciones, que consistieron en fiebre sin foco, pequeño derrame pleural izquierdo y diarrea por *Salmonella enteritidis*. No hubo ningún éxito.

- **Grupo 3:**

Todos los pacientes requirieron hospitalización, con una duración de media (\pm D.E.) del ingreso de 14,3 (\pm 8,4) días. Ningún paciente precisó ingreso en la Unidad de cuidados intensivos ni falleció.

3.e.2) Tratamientos para el episodio de PTT:

El número de líneas de tratamiento, así como del número de fármacos/medidas terapéuticas necesarias en cada grupo de pacientes fue variable.

En la tabla 18 se comparan el número de actuaciones requeridas en cada caso .

Tabla 18. Número de líneas de tratamiento y de fármacos utilizados.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Nº de líneas de tratamiento	2,4 ± 1,7	2,8 ± 2	1 ± 0
Nº de fármacos/ medidas terapéuticas	3,8 ± 2,5	5,4 ± 2,9	2 ± 1

A continuación se analizan grupo a grupo los distintos tratamientos administrados y la cronología de los mismos.

- **Grupo 1:**

En este grupo el 90,9% (10 de 11) de los pacientes recibieron **glucocorticoides** como tratamiento para la PTT. El 63,6% (7 de 11) fue sometido a **plasmaféresis** y el 54,5% (6 de 11) recibieron al inicio y de manera conjunta ambos tratamientos.

En cuanto a las dosis de glucocorticoides, en tres casos se optó por administrar dosis altas de metilprednisolona intravenosa (700-1.000 mg) durante tres días. En el resto de los casos se optó por dosis entre 150-250 mg, con posterior reducción de dosis.

Fueron también seis (54,5%) los pacientes que recibieron **ciclofosfamida**, en uno de los casos se mantuvo el tratamiento por la nefritis lúpica concomitante (añadiendo posteriormente además micofenolato de mofetilo y azatioprina).

Fue menor el número de pacientes que recibieron **rituximab**, el 16,7% (2 de 11), administrándose junto a ciclofosfamida en ambos casos.

Sólo un paciente (9,1%) recibió **vincristina**, al igual que sólo 1 paciente recibió una **transfusión** de hematíes y otro una transfusión de plaquetas.

En este grupo hubo dos éxitos durante el episodio de PTT. El primer caso murió a los 21 días del diagnóstico de PTT. El segundo a las 24 horas del diagnóstico durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Tras la resolución del cuadro dos pacientes presentaron recidivas. Esos episodios se describen en un apartado más adelante.

El gráfico 7 muestra un resumen de los tratamientos recibidos y el orden cronológico en que fueron administrados en este grupo.

Gráfico 7. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el grupo 1.

	SLEDAI						
Paciente 1	10	GC 1.000mg/día, 3 días	CF (1 día)	GC (mg/kg/día, descendente)	Éxito		
Paciente 2	27	GC 1.250 mg/día, 3 días	PF 15 días	CF 6 ciclos, 180 días	GC 40mg/día90 días	CF 75mg/día2790 días	RESOLUCIÓN
Paciente 3	7	PF 10 días	GC 60 mg/día	RESOLUCIÓN			RECIDIVA
Paciente 4	38	GC 150 mg/día	Vincristina (2 dosis semanales)	Transfusión plaquetas	Criosobrenandante	Ticlopidina	RESOLUCIÓN
Paciente 5	24	GC 250 mg/día	PF 22 sesiones, 60 días	CF 730 días (se mantiene por nefritis lúpica)	RESOLUCIÓN		
Paciente 6	52	PF 14 días	GC 1 g/día 3 días	GC	RESOLUCIÓN		
Paciente 7	6	PF 4 días	Biopsia Renal	RESOLUCIÓN			
Paciente 8	31	GC 500 mg/día, 3 días	RTX 1cicloseparado 15 días	CF 500 mg, 2 dosis	RESOLUCIÓN		
Paciente 9	25	PF 1 día	GC 112 mg/día i.v, 24 h	Éxito			
Paciente 10	14	GC 700 mg/día, 3 días	Furosemida, Captopril, Nitroprusiato	Transfusión hematíes	RESOLUCIÓN		RECIDIVA
Paciente 11	11	GC 150 mg/día	PF 21 días	Transfusión de hematíes	RTX 4 ciclos semanales	CF 1500 mg, 1 dosis	RESOLUCIÓN

GC: glucocorticoides, CF: ciclofosfamida, PF: plasmaféresis, RTX: rituximab

- **Grupo 2:**

En este grupo todos los pacientes iniciaron tratamiento con **glucocorticoides**, 40% a dosis 1 mg/kg/día, 40 % en “bolo” intravenoso (dosis entre 500-1.250 mg de metilprednisolona) y sólo un paciente inició tratamiento oral con prednisona, siendo este caso además el que no precisó más tratamiento. Todos precisaron una pauta descendente prolongada. En algún caso se tuvieron que repetir las infusiones de dosis altas intravenosas

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la PTT y el inicio del tratamiento fue de 0-1 día en todos los casos excepto en 1, en el que ascendió a una semana.

La segunda medida terapéutica más frecuente fue la **plasmaféresis**, utilizada en 4 de los 5 pacientes. Se utilizó desde el inicio en 3 de los 4 casos, en este último se optó por esta medida al cabo de una semana.

El tercer tratamiento más utilizado fueron las **inmunoglobulinas** intravenosas, utilizadas en tres pacientes en total, en dos casos como 2ª línea y en un caso como 3ª. En todos ellos se administraron durante tres días consecutivos.

El 40% (2 de 5) de los pacientes recibieron tratamiento con **ciclofosfamida** y **rituximab**. Se administró también a dos pacientes vincristina.

Los demás tratamientos se administraron sólo a un caso: vinblastina, ciclosporina A, micofenolato de mofetilo, diálisis y esplenectomía.

A continuación (gráficos 8 a 12) se exponen detalladamente cómo se administraron cronológicamente los distintos tratamientos en cada uno de los casos.

Gráfico 8. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 1 del grupo 2.

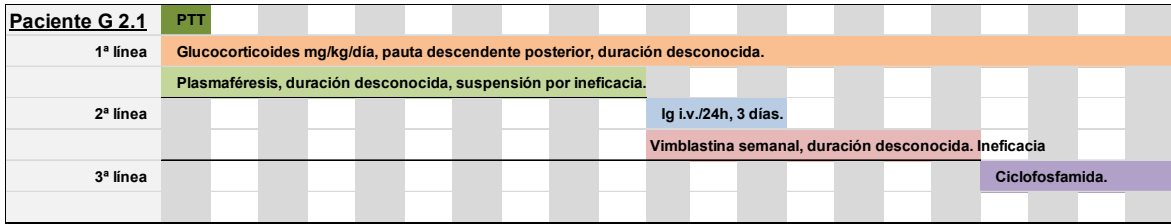


Gráfico 9. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 2 del grupo 2.

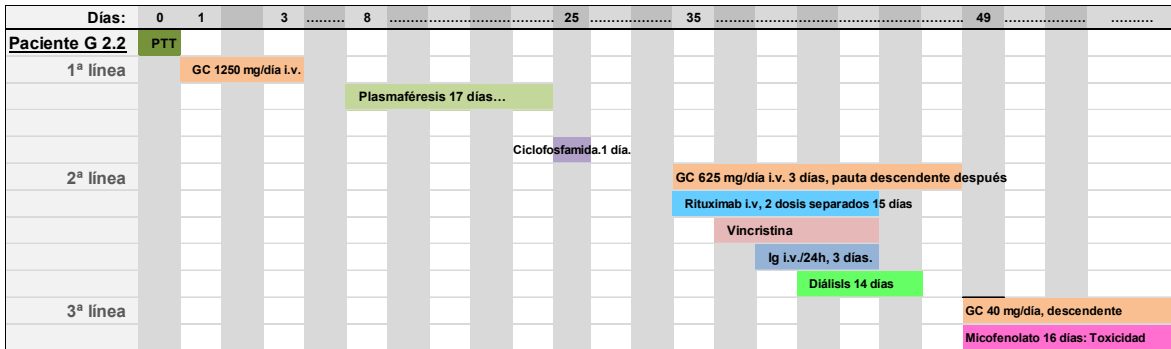


Gráfico 10. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 3 del grupo 2.

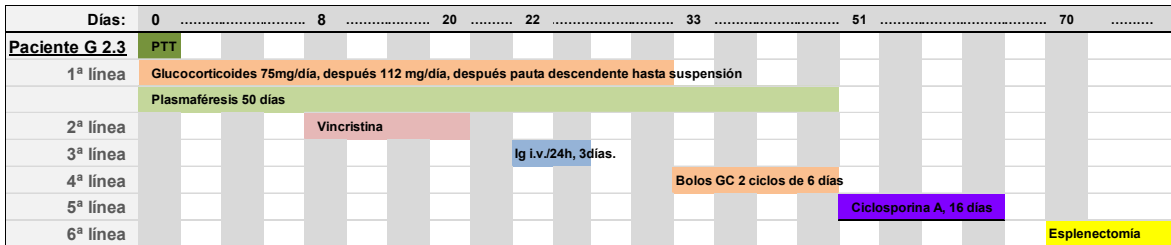


Gráfico 11. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 4 del grupo 2.

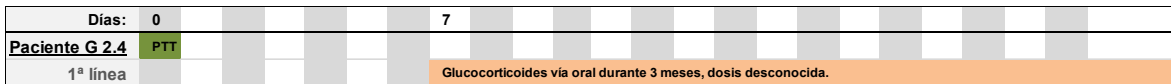
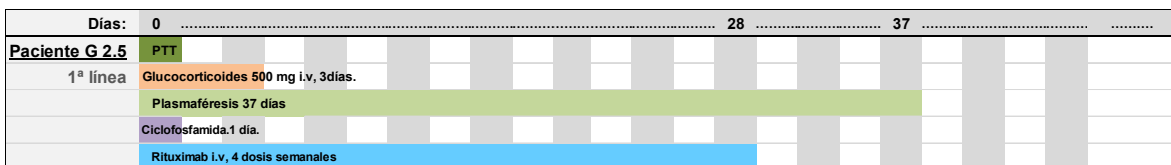


Gráfico 12. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en el paciente 5 del grupo 2.



- **Grupo 3:**

En este grupo el 100% de los pacientes recibieron como tratamiento inicial **glucocorticoides** intravenosos. Sólo uno de ellos recibió dosis de 1 g, para posteriormente continuar con dosis de 1 mg/kg/día, que es la dosis con la que comenzaron los otros dos pacientes.

Dos de los tres casos se resolvieron con esta única medida terapéutica. Una paciente requirió **plasmaféresis** así como la administración de **vincristina** durante 21 días.

En el gráfico 13 se muestran los tratamientos más detalladamente.

Gráfico 13. Cronología de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica del grupo 3.



4) **Recidivas de la PTT:**

- **Grupo 1:** dos de los once pacientes de este grupo (pacientes 3 y 10) presentaron una única recidiva de la PTT.

- **Paciente nº 3, grupo 1:**

Presentó una única recidiva 26 meses después del primer episodio.

A continuación se muestra la evolución clínica de este segundo episodio en comparación con el primero (tabla 19):

Tabla 19. Comparación de las características clínicas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.

	Primer Episodio	Recidiva
Desencadenante	No	Infección vías respiratorias altas
Fiebre	No	No
Afectación renal	No	Proteinuria
Afectación neurológica	Mareo	Cefalea y hemianopsia
Púrpura	Si	Si
Episodios hemorrágicos	No	No
Episodios trombóticos	No	No
Afectación cardíaca	No	No
Afectación gastrointestinal	No	No
Otras manifestaciones LES	ANA, anti-dsDNA, anticardiolipina IgG	ANA, anti-dsDNA e hipocomplementemia
SLEDAI	7	9
SDI	0	0

A continuación se destacan las pruebas complementarias más relevantes realizadas durante el diagnóstico de la PTT (tabla 20).

Tabla 20. Comparación de las características analíticas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.

	Primer episodio	Recidiva	
Hemoglobina (g/dl)	8,8	10,3	
Anemia hemolítica	Si	Si	
Haptoglobina	No determinada	Disminuida	
Reticulocitos	Normales	Normales	
Coombs directo	Negativo	No realizado	
Esquistocitos en frotis	Si	Si	
Plaquetas	2.000	51.000	
LDH	Aumentada	Aumentada	
GOT	Aumentada	Normal	
GPT	Normal	Normal	
GGT	Normal	Normal	
FA	Normal	Normal	
Creatinina (mg/dl)	Normal	Normal	
Tasa de filtración glomerular (DMDR-4, ml/min)	Normal	Normal	
Coagulación	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Estudio Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
	Anticuerpos anticardiolipina	Ig G positivo	Ig G positivo
	Anticuerpos anti-B2glicoproteína I	Negativo	Ig G positivo
Orina elemental	Proteinuria y hematuria 3+	Proteinuria 3+	
Orina 24 horas (proteinuria g/día)	No realizada	0,7 g/día	
ADAMTS13 (% actividad)	No determinado	Normal (>50%)	
Biopsia renal	No realizada	No realizada	

En el momento del diagnóstico de la PTT tanto en el primer episodio como en la recidiva la paciente no estaba recibiendo ningún tratamiento para su LES. Previamente únicamente había recibido AINES, glucocorticoides y antipalúdicos (durante 24 meses suspendidos por toxicidad).

Para el manejo de este nuevo episodio de la manifestación hematológica la paciente requirió un ingreso hospitalario de ocho días de duración, frente a los diez días necesarios en el primer episodio.

En el primer ingreso recibió tratamiento con glucocorticoides 60 mg/día y plasmaféresis durante diez días. En la 2ª ocasión se optó por administrar prednisona 80 mg/día y plasmaféresis durante ocho días con resolución del cuadro clínico y sin presentar nuevos episodios.

○ **Paciente nº 10, grupo 1:**

En esta ocasión la recidiva se produjo 96 meses después del primer episodio.

La tabla 21 muestra las características clínicas de ambos episodios.

Tabla 21. Comparación de las características clínicas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.

	Primer episodio	Recidiva
Desencadenante	Brote de LES	Brote de LES
Fiebre	No	No
Afectación renal	Insuficiencia renal aguda, HTA	Si
Afectación neurológica	No	No
Púrpura	No	No
Episodios hemorrágicos	No	No
Episodios trombóticos	No	No
Afectación cardíaca	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca
Afectación gastrointestinal	No	Náuseas y vómitos
Otras manifestaciones LES	Anemia hemolítica, anti-dsDNA e hipocomplementemia	ANA. Anti-dsDNA e hipocomplementemia
SLEDAI	14	6
SDI	2	5

En cuanto a las pruebas complementarias, la tabla 22 muestra los resultados más relevantes:

Tabla 22. Comparación de las características analíticas entre el primer episodio y la recidiva de púrpura trombótica trombocitopénica.

	Primer Episodio	Recidiva	
Hemoglobina (g/dl)	6	6,8	
Anemia hemolítica	Si	Si	
Haptoglobina	Disminuida	No determinada	
Reticulocitos	Aumentados	Aumentados	
Coombs directo	Negativo	No realizado	
Esquistocitos en frotis	Si	Si	
Plaquetas	42.000	76.000	
LDH	Aumentada	No determinada	
GOT	Aumentada	Normal	
GPT	Normal	Normal	
GGT	Normal	Normal	
FA	Normal	Normal	
Creatinina (mg/dl)	Aumentada: 4,3 mg/dl	Aumentada: 7,6 mg/dl	
Tasa de filtración glomerular (DMDR-4, ml/min)	No determinada	Disminuida: 8 ml/min	
Coagulación	Sin alteraciones	Sin alteraciones	
Estudio antifosfolípido	Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo
	Anticuerpos anticardiolipina	Negativo	No determinado
	Anticuerpos anti-B2 glicoproteína I	No determinado	No determinado
Orina elemental	Hematuria 4+, proteinuria y piuria 1+	Proteinuria y hematuria 3+	
Orina 24 horas (proteinuria g/día)	No determinada	2,1 g/día	
ADAMTS13 (% actividad)	No determinado	No determinado	
Biopsia renal	No realizada	No realizada	

La paciente había recibido como tratamientos previos para su LES, AINES, glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, antipalúdicos (durante 39 meses, suspendidos por toxicidad ocular), ciclofosfamida y ciclosporina, todo ello fundamentalmente para tratar la nefropatía lúpica tipo IIIb que había desarrollado.

En el momento del diagnóstico del primer episodio de PTT la paciente no estaba recibiendo ningún tratamiento para su LES. En el caso de la recidiva estaba recibiendo únicamente azatioprina.

En ambos casos requirió ingreso hospitalario, de 64 días en el primer caso y de 40 días en la recidiva. En ambas ocasiones precisó ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos durante 21 y 3 días respectivamente.

En el primer episodio recibió tratamiento con 700 mg/día de metilprednisolona y se transfundieron dos concentrados de hematíes, además de administrar fármacos como la furosemida, captopril y nitroprusiato para el control de la HTA y del cuadro renal y cardíaco.

En el segundo episodio se administraron como primera línea de tratamiento:

- tres dosis diarias de 500 mg de metilprednisolona.
- transfusión de dos concentrados de hematíes.
- plasmaféresis durante 26 días.
- nitroglicerina intravenosa.
- diálisis .

Ante la falta de eficacia se añadió como segunda línea de tratamiento:

- ciclofosfamida intravenosa mensual (625mg).

Este tratamiento tampoco fue suficiente por lo que la paciente acabó requiriendo un trasplante renal.

- **Grupo 2:** Ninguno de los cinco pacientes presentó ningún nuevo episodio de PTT posterior.
- **Grupo 3:** Ninguno de los tres pacientes presentó ninguna recidiva.

5) **Evolución Posterior:**

- **Grupo 1:**

El tiempo medio (\pm D.E.) de seguimiento desde la PTT hasta la última evaluación en este grupo fue de 150,7 (\pm 99,7) meses.

La tabla 23 muestra el número de sistemas que se fueron afectando por el LES a lo largo de la evaluación de cada paciente. Aparecen ordenados de manera decreciente según el número de sistemas afectados previos al diagnóstico de PTT.

Tabla 23. Número de sistemas afectados por el lupus eritematoso sistémico durante su evolución, pacientes del grupo 1.

Nº Sistemas con afectación por LES previos a PTT	Nº sistemas con afectación por LES al diagnóstico de PTT	Nº sistemas con afectación por LES desde PTT hasta última evaluación.
12	6	Éxitus
8	6	4
	4	Éxitus
	3	3
7	8	1
6	9	2
	8	5
5	3	4
	2	2
4	1	2
3	2	1
<u>Media:</u> 6,5 ± 2,5	<u>Media:</u> 4,7 ± 2,8	<u>Media:</u> 2,2 ± 1,8

Todos los pacientes de este grupo habían tenido antes de la PTT afectación serológica y casi todos habían tenido también mucocutánea (90,9%).

La siguiente manifestación en frecuencia era la afectación renal: 9 de 11 pacientes (81,8%).

En la tabla 24 se resume la evolución del LES de cada paciente teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas presentadas antes, durante y después de la PTT.

Tabla 24. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico del grupo 1 antes, durante y después de la púrpura trombótica trombocitopénica y su desenlace.

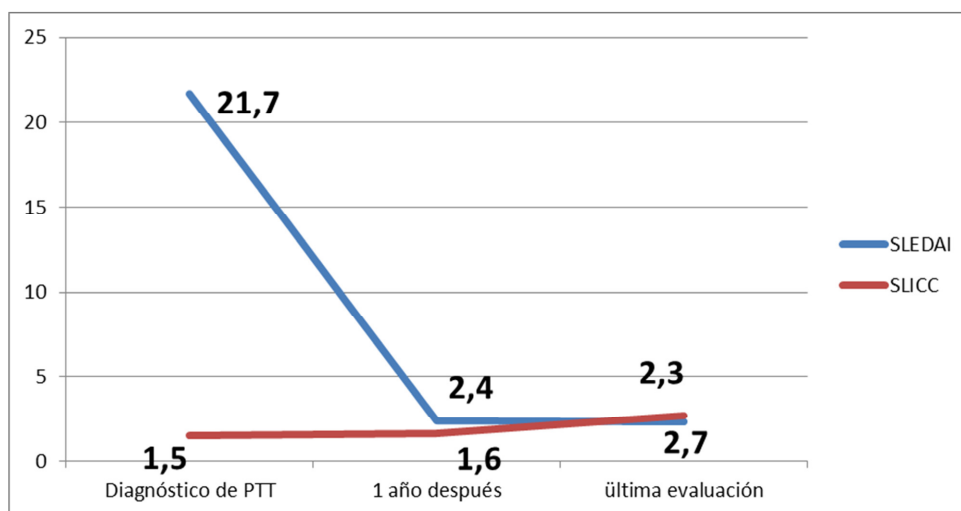
	Antes de la PTT	Durante la PTT	Desenlace PTT	Después de la PTT
Paciente 1	Alopecia, eritema malar, fotosensibilidad, lupus cutáneo subagudo, artritis, neumonitis lúpica, pericarditis, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, nefritis no biopsiada, anemia, ANA, anticardiolipina (SAF con TVP y TEP)	Neumonitis lúpica Nefritis con proteinuria en rango nefrótico, hematuria e HTA Anemia hemolítica, leucopenia y trombopenia, ANA	Éxito	Éxito
Paciente 2	Fiebre, lupus discoide, alopecia, fotosensibilidad, vasculitis cutánea, poliartritis aguda intermitente, artralgiás, miositis, vasculitis cutánea leucocitoclástica, TVP poplítea, convulsiones, ACVA, pancreatitis, leucopenia Anti-DNA, anticardiolipina IgG e Ig M, anti-SSA	Fiebre, eritema malar, poliartritis, proteinuria, cilindruria, insuficiencia renal, anemia hemolítica, leucopenia y trombopenia, anti-dsDNA y anti-ribosomales	Remisión	Fiebre, nefritis lúpica tipo III, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-RNP y anti-Sm
Paciente 3	Fotosensibilidad, artritis, proteinuria y ANA	Nefritis, trombopenia, ANA, anti-dsDNA y anticardiolipina Ig G	Remisión y recidiva	ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia, anticardiolipina Ig G, anti-B2glicoproteína I IgG
Paciente 4	Fiebre, adenopatías, lupus cutáneo, artritis, miopatía inflamatoria, fenómeno de Raynaud, vasculitis de la piel, nefritis lúpica tipo IV, anemia, leucopenia, ANA, anti-dsDNA, anticardiolipina, hipocomplementemia	Fiebre, hemorragia pulmonar, cardiomiopatía, vasculitis, convulsiones, anemia hemolítica, trombocitopenia, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Remisión	Nada
Paciente 5	Fiebre, linfadenopatía, eritema malar, úlceras orales, renal, anemia, leucopenia, linfopenia, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Proteinuria, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Remisión	Fiebre, eritema malar, fotosensibilidad, nefritis lúpica tipo V, hipocomplementemia
Paciente 6	Fiebre, pérdida de peso, eritema malar, úlceras orales, alopecia, artritis, nefritis lúpica tipo IV, linfopenia, anemia, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Eritema malar, úlceras orales, pleuritis, pericarditis, nefritis lúpica tipo IV, convulsiones, síndrome orgánico cerebral, hemorragias retinianas, anemia hemolítica, trombocitopenia, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Remisión	Dos brotes de nefritis lúpica, leucopenia

	Antes de la PTT	Durante la PTT	Desenlace PTT	Después de la PTT
Paciente 7	Fiebre, alopecia, artritis, estenosis mitral, fenómeno de Raynaud, ANA, anti-dsDNA, síndrome antifosfolípido, hipocomplementemia	Proteinuria, anemia hemolítica, trombocitopenia, hipocomplementemia, anticardiolipina (ADAMTS13: 10-50%)	Remisión	Úlceras orales, artritis, ANA
Paciente 8	Fiebre, pérdida de peso, eritema malar, la artritis, la proteinuria, microhematuria, neutropenia, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSB	Fiebre, eritema malar, artralgias, taquicardia, proteinuria, cefalea, anemia hemolítica, trombocitopenia, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSB	Remisión	Pérdida de peso, alopecia, artritis, flebitis, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSB
Paciente 9	Fiebre, eritema malar, astenia, úlceras orales, alopecia, artritis, pleuritis, pericarditis, vasculitis piel, lupus de nefritis III, convulsiones, retinopatía, peritonitis, anemia hemolítica, síndrome de Evans, pancitopenia, ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anticardiolipina, hipocomplementemia	Fiebre, pérdida de peso, eritema malar, úlceras orales, vasculitis de la piel, convulsiones alucinaciones visuales, ceguera, anemia hemolítica, trombocitopenia, pancitopenia, ANA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSB, anticardiolipina, hipocomplementemia	Éxito	
Paciente 10	Fiebre, astenia, nefritis lúpica tipo IIIb, manifestaciones serológicas desconocidos	Anemia hemolítica, trombocitopenia, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Remisión y recidiva	ANA, anti-dsDNA
Paciente 11	Úlceras orales, alopecia, artritis, pleuropericarditis, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA	Anemia hemolítica, trombocitopenia, ANA, anti-SSA (ADAMTS13 <10%)	Remisión	Oftalmoplejia, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA

En este grupo, la media (\pm D.E.) de los valores de los índices SLEDAI y SDI a lo largo de la evolución de la enfermedad fueron los siguientes: 21,7 (\pm 15,2) en el momento del diagnóstico de la PTT, 2,4 (\pm 0,7) al cabo de un año y 2,3 (\pm 0,7) en la última evaluación.

En el caso del SDI las puntuaciones en los mismos momentos fueron 1,5 (\pm 1,1); 1,6 (\pm 1,1) y 2,7 (\pm 1,6) respectivamente (ver gráfico 14).

Gráfico 14. Evolución de los índices SLEDAI y SDI en el grupo 1.



- **Grupo 2:**

El tiempo medio de seguimiento de cuatro de los cinco pacientes del grupo 2 fue de 16,4 años. La última paciente fue diagnosticada semanas antes del cierre de la base de datos de este trabajo.

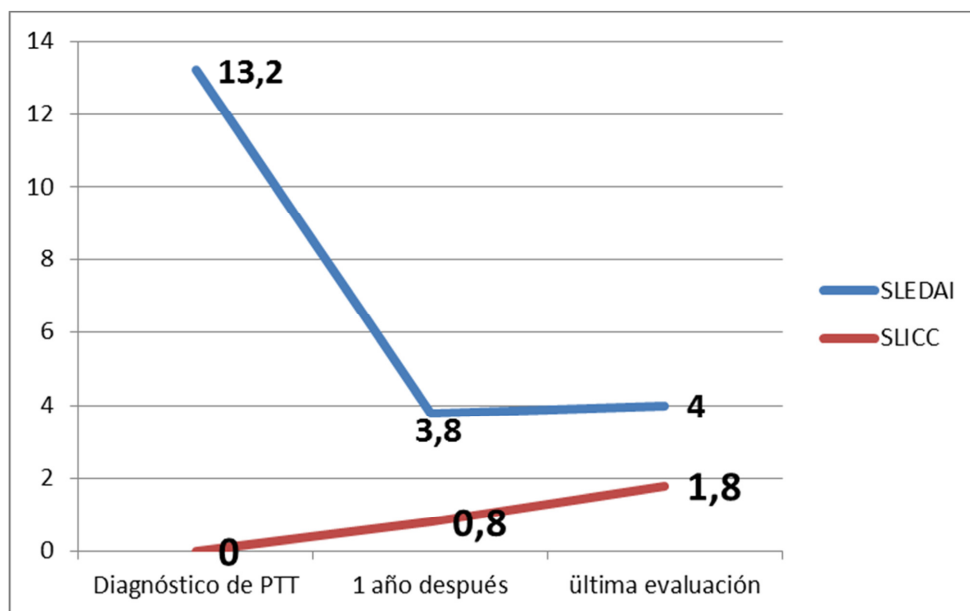
En la tabla 25 se resumen las manifestaciones clínicas de LES presentadas al diagnóstico del mismo y las nuevas manifestaciones presentadas durante todo el tiempo de evolución disponible en cada caso:

Tabla 25. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico del grupo 2 durante y después de la púrpura trombótica trombocitopénica y su desenlace.

	Durante la PTT	Desenlace PTT	Después de la PTT
Paciente 1	Proteinuria, trombocitopenia, ANA, anti-SSB	Remisión	Eritema malar, artritis, fenómeno de Raynaud, cefalea lúpica, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, hipocomplementemia
Paciente 2	Fiebre, poliartritis, pleuritis, pericarditis, la proteinuria, PTT, ANA, anti-dsDNA, anticardiolipina	Remisión	Fiebre, lupus discoide, proteinuria, cefalea lúpica, anti-U1RNP, anti-Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-beta2glicoproteína-I
Paciente 3	Fiebre, PTT, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia, anti-SSA	Remisión	Fiebre, artritis, nefritis lúpica tipo V, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia, anti-SSA
Paciente 4	Fiebre, púrpura, PTT, artritis, anti-dsDNA	Remisión	Eritema malar, artritis, leucopenia, trombocitopenia, anti-dsDNA, hipocomplementemia
Paciente 5	PTT, linfopenia, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, hipocomplementemia	Remisión	No disponible (diagnosticada poco antes de cerrar esta base de datos)

El gráfico 15 representa los índices de actividad y de daño registrados un año después del episodio de PTT y en la última evaluación disponible.

Gráfico 15. Evolución de los índices SLEDAI y SDI en el grupo 2.



El valor medio (\pm D.E.) del SLEDAI al diagnóstico de la PTT fue de 13,2 (\pm 5,7), un año después de la PTT 3,8 (\pm 5) y 4 (\pm 3,7) puntos respectivamente.

En el caso del SDI los valores fueron: 0, 0,8 (\pm 1,3) y 1,8 (\pm 2,7) puntos respectivamente.

- **Grupo 3:**

En este grupo no se pueden valorar los índices de actividad del LES un año después de la PTT, puesto que el LES no se había diagnosticado aún.

El tiempo transcurrido entre la PTT y la última evaluación del paciente es de 15,6, 11,3 y 30 años respectivamente.

Durante ese tiempo las manifestaciones presentadas por el LES respectivamente en cada paciente fueron las siguientes:

-En el primer caso: Manifestaciones mucocutáneas con un eritema malar, musculoesqueléticas con artritis, respiratorias y cardíacas con pleuropericarditis, vascular con fenómeno de Raynaud, renales con nefropatía

lúpica tipo V, neurológicas con meningoencefalitis, hematológicas con leucopenia y a nivel serológico ANA, anti-Sm e hipocomplementemia.

-El segundo de los casos presentó clínica hematológica (anemia hemolítica, linfopenia y trombopenia grave en contexto de una púrpura trombopenia idiopática) y a nivel serológico anticoagulante lúpico positivo, anti-SSA, anti-SSB, hipocomplementemia. Además desarrolló un síndrome de Sjögren secundario.

-En el último caso, a nivel general presentó pérdida de peso. Además tuvo afectación cutánea con erupciones inflamatorias, artritis, pericarditis y nuevos episodios de trombopenia. A nivel serológico presentó ANA y anti-dsDNA positivos.

Resultados del estudio de los pacientes con aplasia pura de células rojas y lupus eritematoso sistémico.

1) Epidemiología.

En nuestra serie de pacientes se identificaron cinco casos de APCR, menos del 0,5% del total (pacientes A1, A2, A3, A4 y A5).

Todas las pacientes eran mujeres caucásicas, con una edad media (\pm D.E.) de 35,6 (\pm 17,6) años. En cuatro de los cinco casos la APCR se presentó tras el diagnóstico de LES, con un intervalo de tiempo medio en meses (\pm D.E.) de 107,2 (\pm 69,7) meses. En el otro caso la APCR se produjo 132 meses antes de la aparición del LES (ver tabla 26).

Tabla 26. Cronología del lupus eritematoso sistémico y la aplasia pura de células rojas.

	A1	A2	A3	A4	A5
Edad al diagnóstico de LES	66,3 años	23,3 años	25,9 años	33,6 años	29,1 años
Tiempo entre diagnóstico de LES y APCR	APCR 9,3 años antes que el LES	8,5 años	8,9 años	0,3 años	16,5 años
Edad al diagnóstico de APCR	57 años	31,8 años	34,8 años	33,9 años	45,6 años

Teniendo en cuenta el número de pacientes total del RELESSER , se estima una prevalencia de la APCR de 0,1% en nuestra muestra.

En cuanto a antecedentes de interés, sólo la paciente A5 tenía antecedentes personales de enfermedad autoinmune con un hipotiroidismo autoinmune. A su vez, esta misma paciente contaba con antecedentes familiares de artritis reumatoide, síndrome de Sjögren e hipotiroidismo autoinmune.

2) Características del LES hasta el momento de la APCR.

2.1) Sistemas afectados por el LES:

A continuación se analizan las manifestaciones clínicas propias del LES durante la evolución de esta enfermedad y hasta el momento de la APCR.

En este análisis se excluye a la paciente A1 puesto que el diagnóstico del LES fue posterior al de la APCR.

Todas las pacientes tienen en común que habían presentado afectación mucocutánea, musculoesquelética y datos serológicos de LES. Ninguna de las pacientes había presentado afectación neuropsiquiátrica, oftalmológica o gastrointestinal (ver tabla 27).

Tabla 27. Manifestaciones del lupus eritematoso sistémico previas a la aplasia pura de células rojas.

	A2	A3	A4	A5
Constitucional	Síndrome tóxico	No	Fiebre	Fiebre, pérdida de peso
Mucocutáneo	Aftas orales	Alopecia, fotosensibilidad, livedo reticularis	Eritema malar, fotosensibilidad	Eritema malar, fotosensibilidad, lupus cutáneo subagudo, alopecia, úlceras orales
Musculoesquelético	Poliartritis	Artritis	Artritis	Artritis intermitente
Respiratorio	Síndrome pulmón encogido	No	No	No
Cardíaco	No	Insuficiencia mitral	No	No
Vascular	No	Raynaud	No	Urticaria vasculitis hipocomplementémica
Renal	Nefritis lúpica no biopsiada	No	No	Nefritis lúpica no biopsiada
Neuropsiquiátrico	No	No	No	No
Oftalmológico	No	No	No	No
Gastrointestinal	No	No	No	No
Hematológico	No	Linfopenia	No	Linfopenia
Serológico	ANA, anti-dsDNA y anti-SSA	ANA, anti-dsDNA, anti-RNP. Hipocomplementemia	ANA, Anti-Sm, hipocomplementemia. Anticardiolipina IgG	ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm y anti-nucleosoma. Hipocomplementemia

2.2) Tratamientos para el LES previos a la APCR:

Los tratamientos recibidos por estas pacientes para el LES, antes del episodio de APCR se muestran en la tabla 28:

Tabla 28. Tratamientos para el lupus eritematoso sistémico previos a la aplasia pura de células rojas.

Tratamiento	A2	A3	A4	A5
AINES	Sí	Sí	Sí	Sí
Glucocorticoides	Sí	Sí	No	Sí
Ciclofosfamida	Sí	No	No	No
Antipalúdicos	No	Sí	Sí	Sí
Acido acetilsalicílico	Sí	No	No	No

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Ninguno de los pacientes había recibido para el LES metotrexato, leflunomida, micofenolato de mofetilo, ácido micofenólico, inmunoglobulinas, rituximab ni anticoagulantes orales.

En cuanto a los tratamientos para el LES que recibían las pacientes en el momento del diagnóstico de la APCR:

- La paciente A2 con glucocorticoides (a dosis bajas estables sin haber requerido ningún incremento el mes previo), azatioprina y ácido acetil salicílico.
- La paciente A3 estaba a tratamiento con AINEs, glucocorticoides (dosis estables de 5mg prednisona/día) y antipalúdicos. Este era el único paciente en tratamiento con antipalúdicos en el momento del diagnóstico de la APCR.
- A la paciente A4 se le retiraron los antipalúdicos con los que llevaba cinco meses, ante sospecha de que estuviesen relacionados con la anemia importante que comenzaba a presentar.

- La paciente A5 presentaba una mala adherencia terapéutica y había abandonado todo tratamiento un año antes.

3) **Episodio de APCR:**

3.a) El LES en el momento del diagnóstico de la APCR:

En el momento del diagnóstico de la APCR, la mayoría de las pacientes presentaban una baja actividad del LES salvo la paciente A5.

- La paciente A2 únicamente presentaba un LES serológicamente activo (títulos de anti-dsDNA elevados e hipocomplementemia).
- La paciente A3 sólo tenía títulos de anti-dsDNA elevados.
- La paciente A4 presentaba un eritema malar y fotosensibilidad.
- La paciente A5 presentaba un brote de LES grave tras una infección por herpes zóster. Clínicamente tenía fiebre, pérdida de peso, urticaria con vasculitis hipocomplementémica, alopecia, artritis, linfopenia, títulos de anti-dsDNA elevados e hipocomplementemia.

Calculando los índices de actividad y daño en ese momento se objetiva que tanto la puntuación del índice de actividad como el daño acumulado hasta ese momento no alcanzaba valores elevados, todos presentaban baja actividad (SLEDAI<6), salvo la paciente A5 (ver tabla 29).

Tabla 29. Índices de actividad y daño del lupus eritematoso sistémico al diagnóstico de la aplasia pura de células rojas.

Nº paciente	A2	A3	A4	A5
SLEDAI al diagnóstico de APCR	4	2	0	20
SDI al diagnóstico de APCR	1	1	0	0

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. SDI: SLICC-ACR Damage Index

Es llamativo que la paciente A1, que no se diagnosticaría de LES hasta once años más tarde, presentaba ya manifestaciones hematológicas como leucopenia y trombopenia, así como ANA y anti-SSA positivos en el momento del diagnóstico de la APCR.

3.b) Características clínicas de la APCR:

Cuando se diagnóstico la APCR, el 100% de las pacientes presentaron un síndrome anémico clínico con astenia importante y una de las pacientes (A3) llegó a presentar además mareos y opresión torácica precordial.

3.c) Diagnóstico de la APCR:

El diagnóstico se basó en las siguientes pruebas complementarias: analíticas, anatomía patológica y pruebas de imagen:

3.c.1. Pruebas analíticas:

Todos los pacientes presentaron anemia al diagnóstico de la APCR, con una cifra de hemoglobina media (\pm D.E.) de 5,5 (\pm 1) g/dl.

En la tabla 30 se muestran los principales resultados de las pruebas de laboratorio:

Tabla 30. Resultados analíticos al diagnóstico de la aplasia pura de células rojas.

	A1	A2	A3	A4	A5
Cifra mínima Hemoglobina	7 g/dl	4,9 g/dl	4,9 g/dl	4,5 g/dl	6,3 g/dl
Reticulocitos	Disminuidos	Disminuidos	Disminuidos	Normales	Disminuidos
VCM	Normal	Aumentados	Normal	Aumentados	Aumentados
HCM	Normal	Normal	Normal	Aumentados	Aumentados
Coombs Directo	No realizado	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo
Frotis	No realizado	No realizado	Sin alteraciones	Anisocitosis y macrocitosis. Sin alteraciones en serie blanca y plaquetas	Anisopoiquilocitosis, resto sin alteraciones
Cifra mínima de plaquetas	26.600	301.000	263.000	522.000	318.000
Cifra mínima de leucocitos	500	5.900	5.300	5.400	3.500

A nivel bioquímico no se aprecian alteraciones de interés. Sólo cabría destacar:

- En la paciente A1 a nivel del perfil hepático, presentó una elevación de la GPT y GGT con un aumento 2 veces mayor que el límite superior de la normalidad.
- En la paciente A3 un aumento de la LDH de la misma magnitud. El resto del perfil hepático así como la función renal no presentó ninguna alteración.

Las analíticas de orina elemental fueron normales. Únicamente la paciente A4 presentó trazas de proteinuria evidenciando en la orina de 24 horas una proteinuria máxima de 377 mg/24 horas.

La paciente A5 presentaba infecciones del tracto urinario de repetición por lo que presentó un sedimento urinario alterado con hematuria y trazas de piuria con un urocultivo positivo para *Escherichia coli*.

La coagulación fue normal en todos los casos. Solamente se estudiaron marcadores de síndrome antifosfolípido en 2 de los 5 pacientes siendo todo negativo.

Por último se realizaron serologías a diferentes virus siendo todas negativas para ese momento (ver tabla 31):

Tabla 31. Estudios microbiológicos realizados al diagnóstico de la aplasia pura de células rojas.

Serologías	A1	A2	A3	A4	A5
Parvovirus B19	N.D.	-	Ig G+, Ig M -	-	N.D.
Virus Ebstein Barr	N.D.	-	N.D.	-	N.D.
Citomegalovirus	-	IgG+, IgM -	N.D.	-	-
Hepatitis B	N.D.	-	-	-	N.D.
Hepatitis C	N.D.	-	-	-	N.D.
Lúes	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Toxoplasma	IgG +, Ig M-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: no determinado. -: negativo. +: positivo

No se determinaron anticuerpos anti-EPO en ninguno de los cinco casos.

3.c.2. Anatomía patológica:

Se realizó estudio anatomopatológico de médula ósea en todos los casos. En dos de ellos se realizó biopsia, en otros dos aspirado y en el último caso se realizaron ambas técnicas. En todos ellos se vio una aplasia/hipoplasia selectiva de la serie roja con las demás series normales.

3.c.3. Pruebas de imagen:

Se realizaron radiografías de tórax en todos los casos, que fueron normales, sin encontrar ningún tipo de masa sugestiva de timoma ni otras alteraciones. La paciente 2 presentaba una pérdida de volúmenes bilateral de predominio derecho que ya se conocía previamente, en el contexto de la afectación pulmonar previa por el LES.

3.d Desencadenantes:

En uno de los casos se relacionó el episodio con una lesión sobreinfectada por *Pseudomonas aeruginosa*, otro caso se relacionó con un brote de actividad lúpica, otro con el uso de diclofenaco, otro con un brote de LES tras un herpes zóster y un último caso no tuvo desencadenante conocido.

3.e. Manejo terapéutico:

3.e.1. Hospitalización:

Todas las pacientes requirieron ingreso hospitalario. Ninguna permaneció ingresada en la Unidad de cuidados intensivos. La duración de los ingresos fue de 30, 28, 32, 16 y 7 días respectivamente. No presentaron ningún tipo de complicación grave durante el ingreso.

3.e.2. Tratamientos:

Todas las pacientes respondieron a los tratamientos pautados, alcanzando con los mismos la remisión completa del cuadro y sin presentar recidivas ni desenlaces

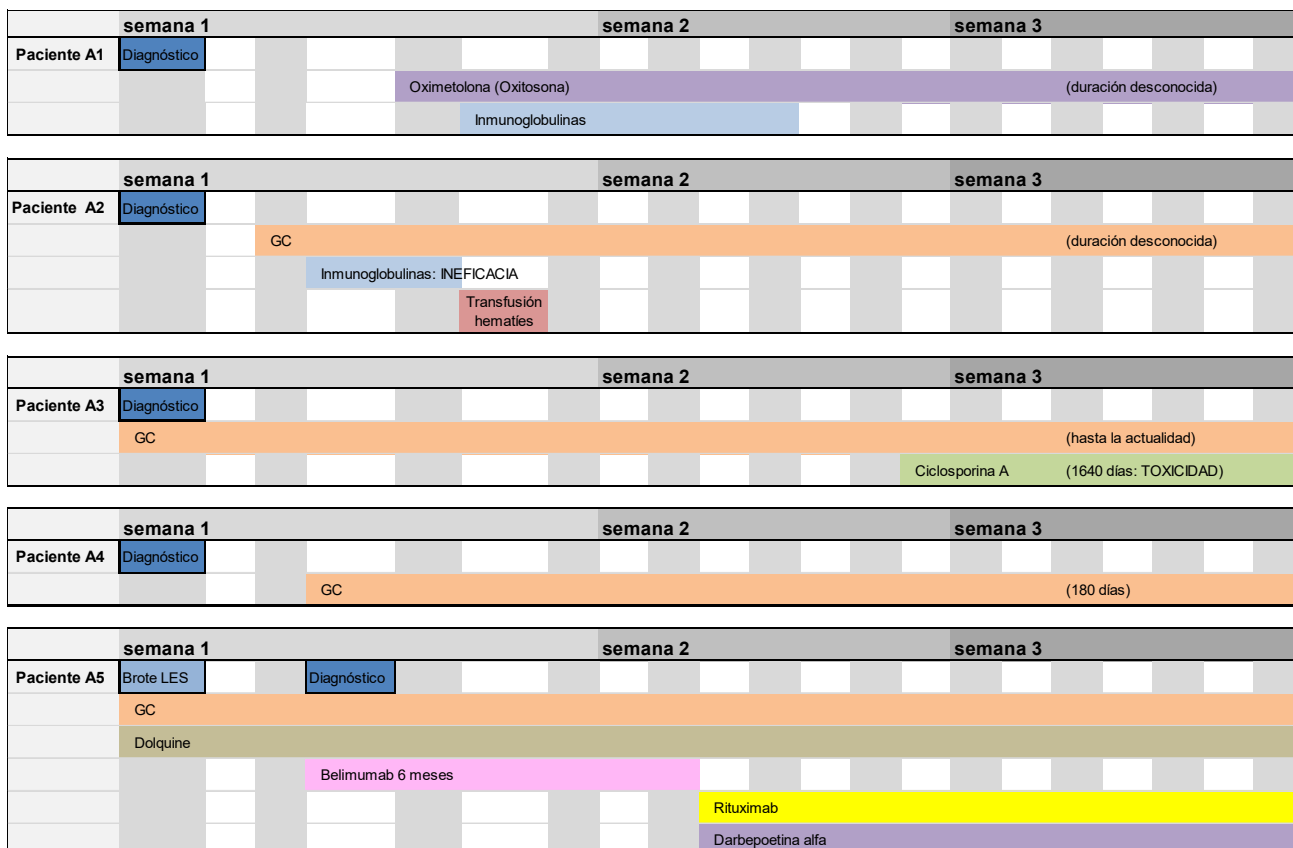
fatales. Para ello, la media del número de líneas de tratamiento (\pm D.E.) necesarias fue de 2,2 (\pm 1) y la media (\pm D.E.) del número de tratamientos utilizados fue de 2,8 (\pm 1,9). Salvo la paciente no diagnosticada de LES en el momento de la APCR todas recibieron como tratamiento inicial glucocorticoides, de estas cuatro pacientes sólo una alcanzó la remisión con glucocorticoides sin precisar añadir otro tratamiento inmunosupresor.

- La **paciente A1** recibió inicialmente oximetilona (oxitosa) que al día siguiente se complementó con una pauta de seis días de inmunoglobulinas intravenosas que se suspendieron ante la mejoría clínica.
- A la **paciente A2** se le pautaron glucocorticoides vía oral, comenzando una dosis de prednisona de 1 mg/kg/día.
Al tercer día del diagnóstico se le administraron inmunoglobulinas intravenosas pero únicamente recibió dos dosis, se suspendieron por ineficacia y se realizó, como 2ª línea de tratamiento, una transfusión sanguínea con mejoría posterior.
A continuación se fue disminuyendo la dosis de glucocorticoides de manera progresiva hasta su suspensión por mejoría clínica.
- La **paciente A3** recibió primero 1 g de metilprednisolona i.v durante tres días y a continuación comenzó una pauta de prednisona oral comenzando en 80 mg/día siguiendo a continuación una pauta descendente durante 120 días hasta llegar a los 5 mg/día que mantienen el momento del análisis.
A las dos semanas de administrar los corticoides se añadió ciclosporina A vía oral (200mg/12 horas) que se mantuvo durante 1.640 días, suspendiéndose finalmente por toxicidad.
- La **paciente A4** recibió una dosis de 1 mg/kg/día de prednisona oral que se fue disminuyendo de manera progresiva hasta su suspensión a los 180 días por mejoría clínica y no necesitó ningún otro tratamiento.

- La **paciente A5** presentaba un brote de actividad del LES y llevaba más de un año sin tratamiento de fondo. La primera medida fue reiniciar los antipalúdicos y añadir glucocorticoides (prednisona 1mg/kg/día). Ante la persistencia del brote 60 días después y a pesar de estas nuevas medidas, se añadió Belimumab 10 mg/kg durante ocho ciclos (180 días) y además un estimulador de la eritropoyesis. Seis meses después ante persistencia de la actividad de la enfermedad se inició Rituximab (1.000mg intravenoso, dos dosis separadas quince días, cada seis meses) manteniéndose hasta la actualidad (tres ciclos al momento del cierre de la base de datos). También se añadió simultáneamente darbepoetina alfa.

En el gráfico 16 se muestra la cronología de los tratamientos administrados en cada paciente:

Gráfico 16. Resumen cronológico de los tratamientos administrados para la aplasia pura de células rojas.



4) Evolución posterior al diagnóstico de la APCR:

a. APCR:

Tras el episodio de la APCR ninguna de las cinco pacientes presentó recidivas de esta complicación hematológica. En todos los casos presentaron un único episodio que alcanzó la remisión completa con el tratamiento pautado. Todas las pacientes viven actualmente y continúan en seguimiento en sus centros correspondientes.

Se dispone de información sobre el tiempo de recuperación de la anemia de cuatro pacientes. El tiempo medio (\pm D.E.) en meses transcurrido hasta la recuperación de cifras normales de hemoglobina fue de 7,8 (\pm 7,1) meses (6, 6, 1,3 y 18 meses respectivamente). Las cifras medias de hemoglobina (\pm D.E.) un año después del diagnóstico de APCR fueron de 11,1(\pm 1,9) g/dl, lo que supone un incremento medio (\pm D.E.) de 5,5 (\pm 2,5) g/dl en cada paciente en un año.

b. LES:

Para ver como evolucionó el LES tras la APCR, se realizaron dos cortes temporales: un año después del diagnóstico de la APCR y el momento de la última evaluación del paciente. Se evaluó la actividad del LES y el daño hasta esos puntos temporales. .

El tiempo medio (\pm D.E.) de seguimiento de los pacientes tras el episodio de APCR fue de 183,6 (\pm 99,6) meses. En la tabla 32 se desglosan estos datos.

Tabla 32. Datos cronológicos de la evolución del lupus eritematoso sistémico y la aplasia pura de células rojas.

	A1	A2	A3	A4	A5
Edad al diagnóstico de LES (años)	66,3	23,3	25,9	33,6	29,1
Edad al diagnóstico de aplasia pura de células rojas	57	31,8	34,8	33,9	45,6
Meses entre diagnóstico de LES y APCR	111	102	106	4	198
Meses entre diagnóstico de APCR y última evaluación	288	228	168	211	23
Tiempo total seguimiento del LES (meses)	176	330	274	215	221

Evolución de la actividad y daño del LES:

Desde la APCR hasta la última evaluación del LES, algunas de las pacientes (3 de 5) presentaron datos de actividad en sistemas en los que previamente no habían tenido afectación:

- La paciente A1 desarrolló fotosensibilidad a nivel mucocutáneo.
- La paciente A2 presentó afectación cardíaca con una disfunción valvular y oftalmológica con una neuritis óptica bilateral.
- La paciente A3 presentó un empeoramiento de su insuficiencia mitral evolucionando hacia una hipertensión pulmonar postcapilar. A nivel vascular tuvo tromboflebitis superficial.
- Las pacientes A4 y A5 no tuvieron nueva sintomatología.

Teniendo en cuenta estos tres cortes temporales que se consideraron a lo largo del estudio (actividad del LES antes de la APCR, en el momento del diagnóstico de la APCR y posteriormente hasta la última evaluación) se observa una evolución progresiva de la enfermedad lúpica durante unos intervalos de tiempo grandes, con una mediana de 18,4 años de seguimiento. La tabla 33 resume como fue la evolución del LES en cada paciente.

Tabla 33. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico antes, durante y después de la aplasia pura de células rojas y su desenlace.

	Antes APCR	Durante APCR	Desenlace APCR	Después APCR
Paciente 1	Aún no se había diagnosticado el LES	Fiebre, leucopenia, trombopenia, ANA, anti-SSA	Remisión	Fotosensibilidad, leucopenia, trombopenia, ANA, anti-SSA
Paciente 2	Síndrome tóxico, úlceras orales, poliartritis, pulmón encogido, hematuria, leucocituria, proteinuria no biopsiada, ANA, anti-dsDNA y anti-SSA	ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, hipocomplementemia	Remisión	Disfunción valcular, neuritis óptica bilateral, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, hipocomplementemia
Paciente 3	Alopecia, fotosensibilidad, livedo reticularis, poliartritis, insuficiencia mitral, fenómeno de Raynaud, linfopenia, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia	ANA, anti-dsDNA	Remisión	Alopecia, fotosensibilidad, hipertensión pulmonar post-capilar, tromboflebitis superficial, linfopenia, ANA, anti-dsDNA
Paciente 4	Fiebre, eritema malar, fotosensibilidad, artritis, ANA, anti-Sm, hipocomplementemia, anticardiolipina IgG	Eritema malar y fotosensibilidad	Remisión	Fotosensibilidad
Paciente 5	Fiebre, pérdida de peso, eritema malar, fotosensibilidad, lupus cutáneo subagudo, alopecia, úlceras orales, artritis intermitente, urticaria vasculitis hipocomplementémica, nefritis lúpica no biopsiada, linfopenia, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, antinucleosoma, hipocomplementemia	Fiebre, pérdida de peso, alopecia, artritis intermitente, alopeciaria vasculitis hipocomplementémica, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB, anti-Sm, antinucleosoma, hipocomplementemia	Remisión	Linfopenia, ANA, anti-dsDNA, anti-SSA, anti-SSB

Se evaluó la evolución de la actividad y del daño a través de los índices SLEDAI y SDI en dos momentos posteriores: un año después de la APCR (no aplicable a la paciente A1 puesto que no se diagnosticaría de LES hasta 10 años después) y en la última evaluación disponible del paciente. La tabla 34 muestra las distintas puntuaciones de ambos índices.

Tabla 34. Evolución temporal de los índices SLEDAI y SDI.

	A1	A2	A3	A4	A5
SLEDAI al diagnóstico de APCR	*	4	2	0	20
SLEDAI 1 año después de APCR	*	0	2	2	4
SLEDAI en la última evaluación	0	6	0	0	0
SDI al diagnóstico de APCR	*	1	1	0	0
SDI 1 año después de APCR	*	1	1	0	0
SDI en la última evaluación	0	3	2	0	0

(*: No hay datos por ser la APCR previa al LES)

En el caso del paciente A2, el primer daño que presentó fue un síndrome de pulmón encogido y posteriormente desarrolló una enfermedad valvular y mielitis transversa.

En el paciente A3 en primer lugar desarrolló una artritis deformante y posteriormente enfermedad valvular.

Resultados del estudio de los pacientes con síndrome hemofagocítico y lupus eritematoso sistémico

1) Epidemiología.

En el Registro RELESSER se identificaron siete pacientes (S1 a S7) que habían desarrollado SH.

Teniendo en cuenta el número total de pacientes incluidos en el RELESSER, se estima una prevalencia del SH de 0,2% en nuestra muestra.

El 71,4% eran mujeres (5 de 7). Del total de casos seis son de raza caucásica y una latinoamericana, con una edad media (\pm D.E.) al diagnóstico del LES de 25,1 (\pm 14,8) años y una edad media (\pm D.E.) al diagnóstico del SH de 35,1 (\pm 17,1) años.

En 5 de los 7 casos el SH se produjo tras el diagnóstico de LES, con una media (\pm D.E.) de 115,5 (\pm 162,9) meses. En los dos casos restantes el diagnóstico de ambas entidades fue simultáneo.

En la siguiente tabla (tabla 35) se muestran los intervalos de tiempo transcurridos entre las dos entidades.

Tabla 35. Evolución cronológica del lupus eritematoso sistémico y del síndrome hemofagocítico.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Edad al diagnóstico de LES (años)	26,1	26,3	16,2	20,1	14,1	56,8	16,3
Tiempo entre diagnóstico de LES y SH (meses)	354,5	68	5	33	348	0	0
Edad al diagnóstico de SH (años)	55,6	32	16,6	24,9	43,1	56,7	16,2

Ningún paciente presentaba antecedentes familiares ni personales de patología autoinmune. Varios pacientes (3 de 7) presentaban factores de riesgo cardiovascular, con hipercolesterolemia y/o dislipemia. Sólo una paciente presentó HTA además de un evento cardiovascular consistente en cardiopatía isquémica. Sólo un paciente presentó un antecedente tumoral, un seminoma.

2) Características del LES hasta el momento del SH.

En este apartado únicamente se incluyen los cinco pacientes que desarrollaron un SH tras el diagnóstico del LES.

El 100% de los pacientes presentaron en algún momento de su evolución manifestaciones mucocutáneas, musculoesqueléticas y serológicas.

Ningún paciente había presentado manifestaciones clínicas cardiológicas, gastrointestinales u oftalmológicas.

En la tabla 36 se muestra un resumen de las manifestaciones clínicas del LES antes del SH.

Tabla 36. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico previas al síndrome hemofagocítico.

	S1	S2	S3	S4	S5
Constitucional	Fiebre, pérdida de peso	No	Fiebre, astenia	No	No
Mucocutáneo	Fotosensibilidad, alopecia	Fotosensibilidad, eritema malar, lupus discoide	Eritema malar, lesiones eritematosas difusas por todo el cuerpo	Eritema malar, alopecia, paniculitis	Eritema malar
Musculoesquelético	Artritis	Artralgias inflamatorias	Artritis	Artritis	Artritis
Respiratorio	Neumonitis lúpica	No	No	No	No
Vascular	Vasculitis digital	No	No	No	TVP por SAF
Renal	Nefritis lúpica tipo V	No	No	No	Nefritis lúpica tipo IV
Neuropsiquiátrico	Meningitis aséptica.	Meningitis aséptica	No	Psicosis lúpica	No
Hematológico	Leucopenia, linfopenia, trombopenia	No	Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombopenia	Leucopenia, linfopenia, neutropenia	Anemia hemolítica, trombopenia
Serológico	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, hipocomplementemia	ANA, anti-SSA, anti-Ribosomal-P, hipocomplementemia	ANA, anti-dsDNA, anticardiolipina y anticoagulante lúpico	ANA; anti-SSA, anti-Ribosomal-P, hipocomplementemia	ANA, anti-dsDNA, anticardiolipina, hipocomplementemia

TVP: trombosis venosa profunda

En el momento del diagnóstico de SH los pacientes estaban recibiendo los siguientes tratamientos:

- La paciente S1 recibía tratamiento con glucocorticoides, requiriendo aumento de dosis el mes previo, y con ácido acetilsalicílico. Tras ese aumento de dosis desarrolló un episodio de alucinosis visual secundario a los glucocorticoides.
- En el momento del diagnóstico del SH la paciente S2 no estaba recibiendo ningún tratamiento.
- La paciente S3 estaba recibiendo glucocorticoides, azatioprina y ácido acetil salicílico.
- La paciente S4 recibía glucocorticoides e hidroxicloroquina (tiempo acumulado 56 meses).

- La paciente S5 estaba en tratamiento con glucocorticoides, micofenolato de mofetilo y ácido acetil salicílico.

En la tabla 37 se muestra una relación de los tratamientos que habían recibido los pacientes durante la evolución de su LES antes del desarrollo del SH.

Tabla 37. Tratamientos recibidos para el lupus eritematoso sistémico antes del síndrome hemofagocítico.

	S1	S2	S3	S4	S5
AINES	Sí	No	Sí	Sí	Sí
GC	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Antipalúdicos	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Metotrexato	Sí	No	No	No	No
Leflunomida	Sí	No	No	No	No
Azatioprina	Sí	No	No	No	No
Ciclofosfamida	Sí	No	No	No	No
Micofenolato de mofetilo	Sí	No	No	No	No
Anti-TNF	Sí	No	No	No	No
Rituximab	Sí	No	No	No	No
Anticoagulantes orales	No	No	No	No	Sí
AAS	Sí	No	Sí	No	Sí

3) Episodio de SH:

a. El LES en el momento del diagnóstico del SH:

En el momento del diagnóstico del SH la actividad del LES era alta, con una media (\pm D.E.) en el índice SLEDAI de 13,1 (\pm 11,3) puntos, presentando tres pacientes cifras muy altas: 29,3 y 21 puntos respectivamente. Estos dos últimos casos corresponden con los pacientes diagnosticados de LES y SH simultáneamente.

En los pacientes con LES previo, sólo una paciente presentó un índice de actividad elevado con una puntuación de 29, el resto de pacientes tenían unas puntuaciones de

4-5 puntos. En cuanto a la puntuación del índice SDI de daño, la puntuación media (\pm D.E.) era de 1,4 (\pm 2,3) puntos (rango: 0-6).

En el momento del diagnóstico del SH los pacientes presentaban las manifestaciones clínicas en relación con la actividad del LES que se muestran en la siguiente tabla 38:

Tabla 38. Manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico al diagnóstico del síndrome hemofagocítico.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Musculo-esquelético	Artritis	No	No	Artralgias inflamatorias	No	Poliartritis	Miopatía inflamatoria
Cardíaco	Endocarditis de Libman-Saks	No	No	No	No	No	No
Renal	No	No	No	No	No	Nefritis lúpica III	No
Neuropsiquiátrico	No	No	No	Anartria, paraparesia MMII y convulsiones	No	No	No
Hematológico	Leucopenia, linfopenia y trombopenia	No	Trombopenia y linfopenia	Pancito-penia	Pancito-penia	Anemia, leucopenia y trombopenia	Anemia, leucopenia y trombopenia
Serológico	ANA, hipocomplementemia, anticardiolipina y antiB2GPI IgG	Anti-SSA, hipocomplementemia	ANA, anti-SSA	ANA, hipocomplementemia	Hipocomplementemia	ANA, anti-DNA, hipocomplementemia	ANA, anti-DNA; hipocomplementemia, anti-SCL70

b. Características clínicas del SH

Las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes durante el SH fueron las siguientes:

- El 100% de los pacientes presentaron fiebre.
- Solamente dos presentaron hepatomegalia y uno de ellos esplenomegalia.
- Tres pacientes presentaron linfadenopatías con localización axilar, mediastínicas, axilar y retroperitoneales respectivamente.
- Dos pacientes presentaron afectación neuropsiquiátrica consistente en convulsiones, pero además una de ellas añadió un síndrome de Guillain-Barré.
- Cinco pacientes presentaron erupciones cutáneas a nivel facial, tronco y extremidades.

- Dos pacientes tuvieron afectación gastrointestinal: una paciente con diarreas y otra presentó una pancreatitis.
- Cuatro pacientes presentaron afectación respiratoria: distrés respiratorio, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y dolor torácico pleurítico con tos y expectoración blanquecina con cultivos, obtenidos tras broncoscopia, negativos.
- Dos pacientes presentaron afectación renal.
- Cuatro pacientes presentaron anemia hemolítica.
- Seis pacientes presentaron citopenias.
- El 100% presentó alteraciones del perfil hepático.
- Tres pacientes desarrollaron una coagulopatía, pero sólo una de ellas presentó episodios hemorrágicos.

C. Desencadenantes del SH:

Se identificaron desencadenantes del SH en todos los casos. Lo más frecuente fueron los de origen infeccioso, en seis de los siete pacientes, solapándose en un caso con el inicio del cuadro autoinmune que empezó siendo una miopatía inflamatoria pero que, a lo largo del prolongado ingreso hospitalario, acabo clasificándose como LES. En el otro paciente, el desencadenante fue el inicio del LES.

Las infecciones tuvieron las siguientes etiologías:

- bacteriemia y endocarditis por *Staphilococcus Aureus* meticilin resistente (SARM) asociados con artritis séptica de hombro o infección de catéter.
- Parvovirus B19.
- virus herpes 6.
- *Aspergillus*, CMV y *Pseudomonas aeruginosa*.
- leishmaniasis.
- sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococo faecium*.

D. Pruebas complementarias durante el episodio de SH:

- Analíticas:

○ Hematología:

- Todos los pacientes presentaron anemia en el momento del diagnóstico del SH, con una cifra de hemoglobina media (\pm D.E.) de 8,6 (\pm 1,1) g/dl.
- Se realizó el estudio de Coombs en 6 de los 7 casos, siendo positivo el test de Coombs directo en cuatro casos.
- Sólo se realizó frotis de sangre periférica en dos casos encontrando esferocitos y dacriocitos en ambos.
- Se observaron las siguientes cifras medias (\pm D.E.) mínimas de plaquetas: 85.585,7 (\pm 83.390)/mm³, linfocitos: 744,9 (\pm 1.105)/mm³ y neutrófilos: 1.622,3 (\pm 981)/mm³.

○ Bioquímica:

- LDH: elevada en 6 de los 7 casos, con una elevación media de 3,6 veces el límite superior de la normalidad, con un valor medio (\pm D.E.) 1.618 (\pm 2.131) U/l.
- Bilirrubina total: normal en la mayoría de los casos, salvo por la elevación a expensas de bilirrubina directa en dos pacientes, con cifras totales de 6,4 y 3,2 mg/dl respectivamente.
- GOT: elevada en 6 de los 7 casos, con una cifra media (\pm D.E.) de 382,1 (\pm 412,4) U/l.
- GPT: elevada en 6 de los 7 casos, con una cifra media de 188,3 (\pm 195,4) U/l.
- GGT: elevada en 6 de los 7 casos, con una cifra media (\pm D.E.) de 286,9(\pm 263) U/l.
- Fosfatasa alcalina (FA): elevada en 5 de los 7 casos, con una cifra media (\pm D.E.) de 176,6 (\pm 105,4) U/l.
- La ferritina se determinó en 6 casos, estando elevada en todos ellos, con una cifra media (\pm D.E.) de 7.410 (\pm 6.470)ng/ml.

- Los triglicéridos también se determinaron en seis casos estando elevados en todos ellos, con una cifra media (\pm D.E.) de 404,7 (\pm 235,6) mg/dl.
 - Creatinina: elevada en 3 de los 7 de casos, pero de manera moderada, con una media (\pm D.E.) de 1,3 (\pm 0,33) mg/dl.
 - Urea: únicamente elevada en dos pacientes con unas cifras de 76 y 78 mg/dl, respectivamente.
 - La tasa de filtrado glomerular fue normal en todos los casos.
- Coagulación:
- El tiempo de protrombina no presentó alteraciones en 5 de los 7 casos, estando aumentado en un paciente y disminuido en otro.
 - El tiempo de tromboplastina parcial activado estaba aumentado en dos casos.
 - El fibrinógeno solamente estuvo disminuido en dos casos, normal en el resto.
 - El dímero-D sólo se determinó en un paciente, presentando una gran elevación, 200 veces el límite superior de la normalidad.
- Estudio antifosfolípido:
- Anticoagulante lúpico: fue negativo en los cuatro pacientes en los que se estudio.
 - Anticuerpos anticardiolipina: estudiados en seis pacientes siendo sólo positiva la IgG en uno de ellos.
 - Anticuerpos anti-beta2glicoproteína-I: estudiados sólo en la paciente con anticardiolipina positiva, siendo positiva también la IgG en este caso.
- Reactantes de fase aguda:
- Velocidad de sedimentación globular: valor medio (\pm D.E.) de 30,1 (\pm 19,9) mm en la 1ª hora.
 - Proteína C reactiva media (\pm D.E.): 5,2 (\pm 5,6) mg/dl.

- Análisis de orina:
 - Sedimento: alterado en dos pacientes, encontrando en un caso cilindros hialinos y en el otro hematuria con 3 leucocitos/campo y cilindros granulosos.
 - Proteinuria: dos pacientes con 1+, un paciente con 2+.
 - Hematuria: un caso con 2+, mismo paciente con proteinuria 2+.
 - Orina de 24 horas: realizada en solo tres pacientes, estando alterada con unas cifras máximas de 0,5 g/día, 2,5 g/día y 0,9 g/día.
- Biopsia Renal: realizada solamente en la paciente con cilindros granulosos, hematuria (2+) y proteinuria (2,5 g/día), que fue diagnosticada de manera simultánea de LES y SH, con hallazgos histológicos compatibles con nefritis lúpica tipo III.
- Anatomía patológica:

De los siete pacientes, cinco fueron sometidos a estudio anatomopatológico: a dos pacientes se les realizó biopsia de médula ósea, a otros dos aspirado de médula ósea y a un paciente ambas técnicas.

 - Aspirado de médula ósea:
 - realizado en 3 de los 7 casos, compatible con SH.
 - Biopsia de médula ósea:
 - realizada en 3 de los 7 casos, encontrando en dos de los pacientes datos de hemofagocitosis y en el otro leishmaniasis visceral.

En los dos casos en los que no se realizó estudio de este tipo al inicio del cuadro, si se realizó cuando presentaron una recidiva del cuadro donde encontrándose hallazgos anatomopatológicos característicos del SH.

Sólo hubo un caso que aún sin datos en la biopsia, cumplió 5 de los 8 criterios diagnósticos HLH-2004 por lo que pudo ser diagnosticado de SH.

- Biopsia hepática:
 - sólo en uno de los casos se realizó y fue normal.
- Biopsia de nódulo linfático:
 - realizada en dos casos encontrando únicamente datos compatibles con linfadenopatía reactiva.

D. Manejo:

D1. Hospitalización:

Todos los pacientes requirieron ingreso hospitalario, con una duración media (\pm D.E.) de 114 (\pm 145,9) días. Los ingresos más largos tuvieron una duración de 370 y 275 días respectivamente. Estos pacientes requirieron más de un ingreso en UCI. En otro caso la hospitalización duró 63 días finalizando por un fatal desenlace. Los días en UCI en cada caso fueron 35, 35 y 24 días respectivamente.

Estos 3 casos además presentaron complicaciones infecciosas de gravedad:

- infecciosas (bacteriemia por SARM) y vasculares con trombosis de la arteria tibial posterior derecha.
- infecciosas por infección por CMV, *Aspergillus* y *Pseudomonas*.
- absceso abdominal, fracaso renal agudo, taquicardias y fracaso multiorgánico requiriendo varias intervenciones para el drenaje de abscesos.

Sólo una paciente falleció tras 63 días de ingreso hospitalario, nueve días después del diagnóstico del SH.

D2. Tratamientos recibidos:

De los siete pacientes, seis recibieron tratamiento específico para esta entidad. El otro paciente mejoró a los pocos días sin tratamiento, pero cuando presentó un segundo episodio si requirió un tratamiento específico.

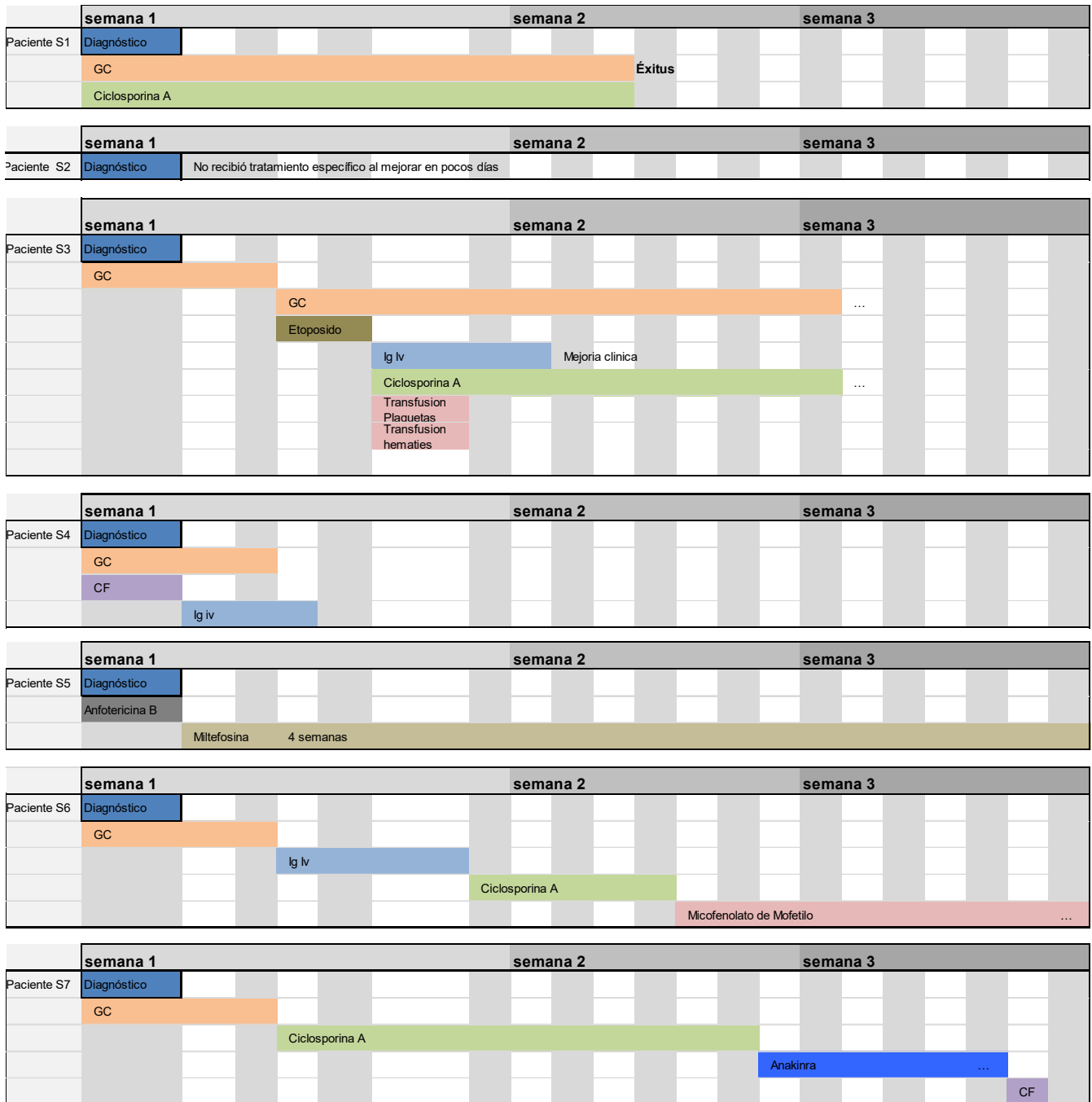
La mayoría de ellos (5 de 6) empezaron recibiendo tratamiento con glucocorticoides intravenosos con la administración de 1g de metilprednisolona cada 24 horas durante tres días (salvo la paciente que falleció que lo recibió durante nueve días).

Sólo en un caso se administró conjuntamente con ciclofosfamida.

Todos recibieron posteriormente tratamiento inmunosupresor, en 4 de los 6 casos se optó por ciclosporina A, pero requiriendo en algunos casos la administración de otros fármacos.

En el gráfico 17 se muestra el orden cronológico de todos los tratamientos administrados en cada paciente:

Gráfico 17. Cronología de los tratamientos administrados para el síndrome hemofagocítico.



4) **Evolución posterior:**

a. **SH:**

De los siete pacientes, una no superó el episodio falleciendo durante el ingreso. De los seis pacientes restantes, dos presentaron recidivas del SH, concretamente las pacientes S2 y S4 con 2 y 3 recidivas respectivamente.

De los 6 pacientes que superaron el episodio, se perdió el seguimiento sólo de una de ellas por cambio de país de residencia. Todos los demás viven actualmente.

RECIDIVAS:

El paciente S2 tuvo dos recidivas del SH y el paciente S4 tres recidivas.

1) Paciente S2:

La primera recidiva se presentó 13 semanas tras el primer episodio y la segunda 45 semanas después del segundo episodio.

A continuación en la tabla 39 se resumen y comparan las manifestaciones clínicas del LES y del SH durante el primer episodio y en las recidivas.

Tabla 39. Evolución de las manifestaciones clínicas del síndrome hemofagocítico del paciente S2.

	Primer Episodio	Recidiva 1	Recidiva 2
Desencadenantes	Parvovirus B19	Probable cuadro viral no filiado	Cambios terapéuticos: retirada de ciclosporina e inicio de azatioprina
Fiebre	Sí	Sí	No
Hepatomegalia	No	No	No
Esplenomegalia	No	No	No
Linfadenopatía	No	Sí: cervical	No
Clínica neuropsiquiátrica	No	Sí: irritación meníngea	No
Eritema cutáneo	Sí	No	No
Afectación gastrointestinal	No	Sí: diarrea	No
Afectación respiratoria	No	No	No
Afectación renal	No	No	No
Anemia hemolítica	No	Sí	No
Citopenia de 2 líneas celulares	No	Sí	No
Alteración perfil hepático	Sí	Sí	Sí
Coagulopatía	No	No	No
Sangrados	No	No	No
Otra afectación por el LES	Anti-SSA e hipocomplementemia	ANA y anti-SSA	ANA, anti-SSA, hipocomplementemia
SLEDAI	4	1	2
SDI	0	0	0

En los estudios complementarios realizados, se encontraron diferencias respecto al primer episodio. En la tabla 40 se muestran los datos más destacados.

Tabla 40. Evolución de las manifestaciones analíticas del síndrome hemofagocítico del paciente S2.

	Primer Episodio	Recidiva 1	Recidiva 2
Hemoglobina (g/dl)	9,8	10,5	12,4
Plaquetas	248.000	111.000	324.000
LDH (U/l)	1.149	1.358	366
GOT (U/l)	135	261	114
GPT (U/l)	163	378	224
GGT (U/l)	362	99	145
FA (U/l)	245	275	69
Ferritina (ng/ml)	7.144	2.254	32
Triglicéridos(mg/dl)	245	118	87
Función renal	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Hemostasia	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Estudio antifosfolípido	Anticoagulante lúpico y anticardiolipina negativos	Anticoagulante lúpico y anticardiolipina negativos	Anticardiolipina IgM+
VSG (mm 1ª hora)	36	44	22
PCR (mg/dl)	2,5	2,7	No determinada
Biopsia médula ósea	No realizada	Hemofagocitosis	No realizada
Infección activa	No	No	No

En el momento del diagnóstico de la primera recidiva, la paciente únicamente recibía tratamiento con glucocorticoides.

En el primer episodio no recibió tratamiento alguno al presentar una mejoría clínica, sin embargo en esta ocasión recibió tratamiento con:

- dexametasona 16 mg/24h vía oral, durante siete días. A continuación:
- prednisona 60 mg/24 horas vía oral con ciclosporina A 100 mg/12 horas durante 270 días.
- azatioprina 50 mg/día durante 30 días suspendiéndose por ineficacia y provocando una nueva recidiva.

Cuando se produjo la segunda recidiva la paciente estaba recibiendo tratamiento con glucocorticoides orales, antipalúdicos y azatioprina.

Como tratamiento en esta ocasión se introdujo la ciclosporina A, 100mg/12 horas vía oral y se mantiene hasta la actualidad.

Paciente S4:

La primera recidiva se presentó tres semanas tras el primer episodio, la segunda cuatro semanas después del segundo episodio y la tercera recidiva veintiocho semanas tras la anterior. Las siguientes tablas (tablas 41 y 42) muestran la evolución de las manifestaciones clínicas y analíticas de la paciente a lo largo de todos estos episodios.

Tabla 41. Evolución de las manifestaciones clínicas del síndrome hemofagocítico del paciente S4.

	Primer episodio	Recidiva 1	Recidiva 2	Recidiva 3
Desencadenantes	Brote de LES	Aspergillus, Pseudomonas aeruginosa	CMV	Disminución de dosis de glucocorticoides
Fiebre	Sí	Sí	Sí	No
Hepatomegalia	Sí	No	No	No
Esplenomegalia	No	No	No	No
Linfadenopatía	No	No	No	No
Clinica neuropsiquiátrica	Sí: convulsiones y síndrome de Guillain-Barré	Sí: disfunción cognitiva	No	Sí: disfunción cognitiva
Eritema cutáneo	Sí	No	No	No
Afectación gastrointestinal	No	No	No	No
Afectación respiratoria	Sí: edema pulmón	Insuficiencia respiratoria por activación <i>Aspergillus</i>	No	Insuficiencia respiratoria por activación <i>Aspergillus</i>
Afectación renal	No	No	No	No
Anemia hemolítica	Sí	No	Sí	Sí
Citopenia de 2 líneas celulares	Sí	Sí	Sí	Sí
Alteración perfil hepático	Sí	Sí	Sí	Sí
Coagulopatía	No	No	Sí	No
Sangrados	No	No	No	No
Otra afectación por el LES	Artralgias inflamatorias, anartria, paraparesia extremidades inferiores, convulsiones, ANA, hipocomplementemia	ANA	ANA	ANA
SLEDAI	29	19	0	0
SDI	3	3	3	3

Tabla 42. Evolución de las manifestaciones analíticas del síndrome hemofagocítico del paciente S4.

	Primer Episodio	Recidiva 1	Recidiva 2	Recidiva 3
Hemoglobina (g/dl)	6,9	9	13,5	10,9
Plaquetas	5.000	92.000	106.000	221.000
LDH (U/l)	1.277	1.522	1.799	1.176
GOT (U/l)	98	53	59	23
GPT (U/l)	25	60	33	19
GGT (U/l)	48	408	1.377	48
FA (U/l)	46	270	173	85
Ferritina (ng/ml)	3.602	No determinada	No determinada	2.978
Triglicéridos(mg/dl)	866	1.855	3.885	228
Función renal	Cilindros hialinos, proteinuria 1+	Cilindros hialinogranulosos, bacteriuria, proteinuria 2+, hematuria3+, piuria3+	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Hemostasia	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Estudio antifosfolípido	Anticoagulante lúpico y anticardiolipina negativos	Anticoagulante lúpico y anticardiolipina negativos	No determinado	Anticoagulante lúpico y anticardiolipina negativos
VSG (mm 1ª hora)	67	90	7	90
PCR (mg/dl)	3	1,3	4,25	1,3
Biopsia médula ósea	No realizada	No realizada	Hemofagocitosis	No realizada
Infección activa	Aspergillus y CMV	Pseudomonas y Aspergillus	CMV	Pseudomonas y Aspergillus

Para el primer episodio de SH la paciente había recibido tratamiento con glucocorticoides, ciclofosfamida e inmunoglobulinas.

En el momento de cada recidiva sólo estaba a tratamiento con glucocorticoides.

La primera recidiva se trató con metilprednisolona 60 mg intravenosa cada 24 horas (se desconoce el número de días de tratamiento).

La segunda recidiva requirió administrar dexametasona (se desconoce la cuantía de la dosis y la duración). Posteriormente se mantuvieron glucocorticoides orales y se

añadieron 150 mg/día de Ciclosporina A durante ocho meses, suspendiéndose, ya durante la tercera recidiva, por toxicidad al presentar la paciente más infecciones por CMV. Se cambió entonces por azatioprina, 125 mg/día.

b. LES:

Para ver la evolución del LES tras el SH se establecieron dos cortes temporales, el primero un año tras el diagnóstico del SH y el segundo en la última evaluación disponible de cada paciente.

Sólo 4 pacientes tienen datos disponibles tras el episodio de SH, con un tiempo medio (\pm D.E.) de seguimiento de los pacientes tras el SH de 43,8 (\pm 25,9) meses. El tiempo medio (\pm D.E.) de evolución del LES asciende a 120,5 (\pm 136,3) meses.

Los intervalos de tiempo entre ambas entidades fueron los siguientes (ver tabla 43).

Tabla 43. Tiempos de evolución del lupus eritematoso sistémico y del síndrome hemofagocítico.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
Edad al diagnóstico de LES	26,1	26,3	16,2	20,1	14,1	56,8	16,3
Meses entre diagnóstico de LES y SH	354,5	68	5	33	348	0	0
Edad al diagnóstico de SH	55,6	32,1	16,6	24,9	43,1	56,8	16,3
Meses entre diagnóstico de SH y última evaluación	N.P.	45	80	N.P.	Desconocido	26	24
Tiempo total seguimiento del LES (meses)	354,6	113	85	N.P.	Desconocido	26	24

(N.P.: no procede)

En la siguiente tabla 44 se muestra la evolución de los índices de actividad y daño durante ese tiempo:

Tabla 44. Evolución de los índices SLEDAI y SDI en los pacientes con síndrome hemofagocítico.

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
SLEDAI al diagnóstico del SH	4	4	5	29	4	25	21
SLEDAI 1 año después del SH	*	0	0	*	2	0	2
SLEDAI en la última evaluación	*	0	0	*	0	2	2
SDI al diagnóstico del SH	6	0	0	3	1	0	0
SDI 1 año después del SH	*	0	0	*	1	0	13
SDI en la última evaluación	*	0	0	*	1	0	13

(*: Sin datos: S1 por éxitus, S4 por pérdida de seguimiento)

La tabla 45 refleja la evolución clínica del LES de cada uno de los pacientes. De las pacientes S1 y S4 no se dispone de datos posteriores al episodio del SH. Ningún paciente presentó nuevas manifestaciones clínicas de gravedad.

Tabla 45. Evolución de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico antes, durante y después del síndrome hemofagocítico y su desenlace.

	Antes del SH	Durante SH	Desenlace SH	Después del SH
Paciente 1	Fiebre, pérdida de peso, Fotosensibilidad, alopecia, artritis, neumonitis lúpica, vasculitis digital, nefritis lúpica tipo V, meningitis aséptica, leucopenia, linfopenia, trombopenia, ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, hipocomplementemia	Artritis, distrés respiratorio versus neumonitis lúpica, endocarditis de Libman-Saks, leucopenia, linfopenia, trombopenia, ANA, hipocomplementemia, anticardiolipina y anti-beta2glicoproteína-I IgG. Éxitus	Éxitus	
Paciente 2	Fotosensibilidad, eritema malar, lupus discoide, artralgias inflamatorias, meningitis aséptica, ANA, anti-SSA, anti-ribosomalP, hipocomplementemia	Fiebre, eritema malar, en tórax y en miembros inferiores, anti-SSA, hipocomplementemia	Dos recidivas	Lupus discoide, meningitis aséptica
Paciente 3	Fiebre, astenia, eritema malar, lesiones eritematosas difusas por todo el cuerpo, artritis, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia, trombopenia, ANA, anti-DNA, anticardiolipina y anticoagulante lúpico	Fiebre, eritema malar y en miembros inferiores, ANA, anti-SSA	Remisión	Vasculitis urticarial, ANA, anti-DNA, anti-SSA, anticoagulante lúpico e hipocomplementemia

	Antes del SH	Durante SH	Desenlace SH	Después del SH
Paciente 4	Eritema malar, alopecia, paniculitis, artritis, spicosis lúpica, leucopenia, linfopenia, neutropenia, ANA, anti-SSA, anti-Ribosomal P, hipocomplementemia	Fiebre, eritema malar, en tronco y en miembros superiores, artralgias inflamatorias, edema pulmonar, anartria, paraparesia de miembros inferiores, convulsiones, pancitopenia, ANA, hipocomplementemia	Tres recidivas	No se dispone de datos, se perdió el seguimiento al trasladarse la paciente a su país
Paciente 5	Rash malar, artritis, trombosis venosa profunda por síndrome antifosfolípido, nefritis lúpica tipo IV, anemia hemolítica, trombopenia, ANA, anti-DNA, anticardiolipina, hipocomplementemia	Pancitopenia e hipocomplementemia	Remisión	Hipocomplementemia
Paciente 6	No se había diagnosticado el LES todavía	Fiebre, pérdida de peso, adenopatía mediastínica, eritema, úlcera oral dolorosa, poliartritis, pleuritis, nefritis lúpica tipo III, anemia, leucopenia, trombopenia, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia	Remisión	Eritema malar, úlceras orales, poliartritis, arteriopatía periférica, nefritis lúpica tipo III, ANA
Paciente 7	No se había diagnosticado el LES todavía	Fiebre, pérdida de peso, eritema en el tronco, miopatía inflamatoria, hepatopatía, pancreatitis, anemia, leucopenia, trombopenia, ANA, anti-dsDNA, hipocomplementemia, anti-Scl70	Remisión	ANA, anti-dsDNA

Discusión

Discusión

Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT es una manifestación grave, poco frecuente, con una prevalencia en nuestra serie del 0,51%. Su diagnóstico puede ser muy difícil, convirtiéndose en un gran reto puesto que puede ser indistinguible de otras patologías. Es aún más complicado en pacientes con otras enfermedades autoinmunes como el LES ya que sus manifestaciones se solapan. Ambas pueden presentar afectación neurológica, renal y fiebre además de anemia hemolítica microangiopática y trombopenia. El LES por sí mismo puede ser una causa de anemia hemolítica microangiopática ⁶⁹.

Realizando una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando los términos “systemic lupus erythematosus” y “thrombotic thrombocytopenic purpura” así como combinaciones de parte de sus términos y sus acrónimos se identificaron 204 casos ^{28,33,40,70-76} publicados en inglés hasta el mes de junio de 2016.

Respecto a la **relación cronológica** entre LES y PTT, en nuestra serie lo más frecuente fue que se presentase el LES en primer lugar. En prácticamente todas las series de la literatura se describe esto mismo. La tabla 46 muestra las diferencias entre las series de la literatura y nuestra serie del RELESSER.

Tabla 46. Relación cronológica entre purpura trombótica trombocitopénica y lupus eritematoso sistémico en las series publicadas.

Serie	LES antes que PTT	LES y PTT simultáneos	PTT antes que LES
RELESSER (19 casos)	57,9 %	26,3 %	15,8 %
Musio 40, 1998 (41 casos)	73,2 %	12,2 %	14,6 %
Hunt 69, 2007 (87 casos)	61 %	26 %	13 %
George 71, 2012 (7 casos)	42,8%	28,6%	28,6%
Jiang 33, 2013 (105 casos)	50,5 %	48,7 %	3,8 %
Roriz 28, 2015 (26 casos)	28 %	44 %	28 %

En el registro francés de PTT ²⁸ se estudia la aparición de patologías autoinmunes tras una PTT. Se observa que los pacientes con PTT tienen un riesgo un 10% mayor que la población general de desarrollar una enfermedad autoinmune, siendo el LES y el síndrome de Sjögren las más frecuentes. En este registro el 11,1% de los pacientes presentaron estas patologías tras la PTT, con un intervalo de tiempo medio de 22 meses y máximo de doce años. Sólo existía un registro previo que estudiaba este hecho, realizado en Alemania. Se vigilaba la aparición de estas enfermedades mediante cuestionarios enviados a los pacientes. Así se observó que el 6,5% de los pacientes con PTT desarrollaron un LES posteriormente ⁷⁷. Los pacientes con anticuerpos anti-dsDNA o anti-SSA tenían un riesgo mayor, estadísticamente significativo, de desarrollar patologías autoinmunes como el LES y el síndrome de Sjögren ²⁸. En RELESSER tres pacientes presentaron la PTT previa al LES. En el momento del diagnóstico de la PTT una paciente presentó ANA, anti-Sm y anti-RNP; una segunda paciente presentó anti-SSA y el último caso presentaba ANA y anti-dsDNA.

Dado que los ANA, anti-dsDNA y anti-SSA pueden aparecer en sangre años antes de que se desarrolle el LES ⁷⁸, sería recomendable estudiar en todo paciente con PTT estos tres anticuerpos para valorar el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune con el paso del tiempo.

En relación con el **diagnóstico** de la PTT, la edad media (\pm D.E) de nuestros pacientes en ese momento fue de 28,9 (\pm 11,4) años, mientras que en la literatura, la media ponderada es de 33,4 años.

No todos los pacientes presentan la péntada diagnóstica clásica de la PTT (trombopenia, anemia hemolítica microangiopática, manifestaciones neurológicas, manifestaciones renales y fiebre). Por ello, y dada la gravedad de esta patología, en los últimos años se aceptaron como criterios suficientes para el diagnóstico de PTT para poder iniciar su tratamiento sin más demora, la presencia de anemia hemolítica microangiopática de causa inexplicable y trombocitopenia ³². Esto puede que haya llevado a un aumento en el número de casos diagnosticados.

La péntada completa en RELESSER se observó en cuatro pacientes (21,1%), tres de los cuales pertenecen al grupo 1 (LES previo a la PTT) y sólo uno al grupo 2 (LES y

PTT simultáneos). Ningún paciente del grupo 3 (PTT previa al LES) presentó las cinco manifestaciones. En la serie de Merayo ⁷⁰ de 24 casos sólo el 12% de los pacientes presentaron la péntada completa.

En cuanto a la **trombopenia**, la cifra media (\pm D.E.) mínima de plaquetas de los pacientes de RELESSER durante el diagnóstico de PTT fue de 21.579 (\pm 23.443). En la literatura teniendo en cuenta la serie de Jiang ³³ de 105 casos, la de Merayo ⁷⁰ con 24 casos y otros 6 casos individuales, se obtiene una cifra media ponderada de 38.194,8 plaquetas.

La **anemia hemolítica microangiopática** es aquella anemia resultante de la fragmentación mecánica de los hematíes a su paso por zonas de la microvascularización con microtrombos ricos en plaquetas, se identifica por el hallazgo de esquistocitos en el frotis de sangre periférica. La mayoría de los pacientes del RELESSER presentaron anemia hemolítica microangiopática, sólo hubo un caso del grupo 2 (PTT y LES simultáneos) al que se le diagnosticó de anemia de trastornos crónicos sin realizar frotis ni determinar marcadores bioquímicos de hemólisis. A otro paciente se le diagnosticó de anemia normocítica normocrómica pero con datos de hemólisis, reticulocitos elevados y esquistocitos en el frotis, así que en realidad podría incluirse en la anemia hemolítica microangiopática.

En nuestra serie el test de Coombs directo fue positivo en tres casos, aunque esto iría en contra de la definición de anemia hemolítica microangiopática, en el caso de PTT y LES en la literatura en la serie de Jiang ³³ y colaboradores se describen 21 casos, planteando la posibilidad de aceptar la presencia de un test de Coombs positivo en pacientes con LES entendiéndose su presencia como un solapamiento de mecanismos etiopatogénicos de ambas entidades ³³.

La cifra media (\pm D.E.) de hemoglobina al diagnóstico de la PTT en el RELESSER fue 7,8 (\pm 2,1) g/dl. En la revisión de la literatura se encuentra una cifra media ponderada de 135 casos de los que disponemos de las cifras exactas 7,1 g/dl.

Las manifestaciones **neurológicas** estuvieron presentes en el 42,1% de nuestros pacientes, afectando predominantemente a los pacientes del grupo 1 manifestándose

en el 54,5% de los pacientes de este grupo. Revisando la literatura, se calcula que esta afectación aparece en el 64,2% de los casos.

En cuanto a la **afectación renal**, el resultado anatomopatológico de los 2 pacientes con biopsia renal de nuestra serie fue nefritis lúpica tipo IV. Jiang et al ³³ vieron que esta es la afectación más frecuente en los pacientes con PTT y LES.

Hunt y colaboradores ⁶⁹ postularon que muchos casos que habían sido previamente etiquetados como LES y PTT en pacientes con LES previo, podrían encajar mejor en realidad en la definición de un síndrome hemolítico urémico (SHU) secundario a una nefritis lúpica. Es aquí donde el descubrimiento de la proteasa ADAMTS13 cobra importancia, ya que la disminución de su actividad es menos frecuente por el propio LES. Es decir, los pacientes con LES con PTT y LES con SHU por nefropatía lúpica son clínicamente muy semejantes, prácticamente indistinguibles, pero debido a mecanismos etiopatogénicos diferentes van a presentar una respuesta diferente a los tratamientos, respondiendo los primeros mejor a la plasmaféresis y necesitando los segundos un mayor tratamiento inmunosupresor.

De todas maneras, dada la letalidad de la PTT, se recomienda, si no hay una clara evidencia de que la causa subyacente sea una nefritis lúpica, a pesar de los efectos adversos que pueda tener el tratamiento, empezar a tratar como PTT con plasmaféresis. El tratamiento ha de iniciarse en las primeras 24 horas tras el diagnóstico.

Sobre otros estudios para el diagnóstico de la PTT, la determinación de **ADAMTS13** en nuestro registro se realizó solamente en cinco casos, encontrando un déficit severo de la actividad en tres casos (60% de las determinaciones) y moderado en dos casos (40% de las determinaciones). Los mejores datos sobre esto los encontramos en la revisión de 105 casos, en los que el déficit de actividad era severo en el 40,6% de los casos, moderado en el 6,3%, leve en el 37,5% y la actividad era normal en el 15,6% ³³.

Respecto a la **actividad del LES** de los pacientes en el momento del diagnóstico de la PTT, medida por el índice de actividad SLEDAI-SELENA, las puntuaciones medias (\pm D.E.) obtenidas en nuestra serie fueron de 21,7(\pm 15,2) en el grupo 1 (LES previo a

la PTT) y 13,2 ($\pm 5,7$) en el grupo 2 (LES y PTT simultáneos). La media total de los pacientes de nuestra serie sería 19,4 ($\pm 12,9$).

En la literatura la actividad del LES aparece reflejada a través de los índices en muy pocos casos. En la serie de Kwok y colaboradores ⁷⁹ describen 26 casos en un mismo centro en un intervalo de 16 años. Describe la presencia de actividad elevada por el LES con una puntuación en el SLEDAI (\pm D.E.) de 14,1 ($\pm 0,8$). Esta serie con un número tan grande de casos fue criticada por Hunt ⁸⁰ por considerar que probablemente se tratase de casos de anemia hemolítica microangiopática sin tratarse realmente de PTT en todos los casos.

En otra serie de ocho pacientes también se vieron datos de actividad elevada con un SLEDAI de $24,5 \pm 13,3$ ⁸¹.

Se ha visto una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación SLEDAI y el nivel de actividad ADAMTS13³⁴, puntuaciones más altas de SLEDAI se relacionan con niveles más bajos de actividad de ADAMTS13. Así mismo no se encontró correlación con el índice de daño SDI.

La serie de Merayo ⁷⁰ compara un grupo de pacientes con LES y PTT con otro grupo de pacientes con LES pero sin PTT. Estudian el índice SLEDAI en los tres meses previos a la aparición de PTT, observan que los pacientes del grupo LES y PTT tienen unas puntuaciones más elevadas, 12,3 ($\pm 2,4$) frente a 5,9 ($\pm 0,7$) en el grupo control.

En nuestro estudio además de evaluar los índices de actividad en el momento del diagnóstico de la PTT, se han valorado también un año después del episodio de PTT y en la última evaluación disponible de cada paciente, tras un tiempo medio aproximado de 10 años. La actividad del LES tanto a medio como a largo plazo se mantuvo en niveles bajos.

Acerca de los **tratamientos para el LES** que mantenían los pacientes en el momento del diagnóstico de la PTT, en nuestra serie, en el grupo 1 (LES previo a la PTT), el 45,4% estaba a tratamiento con hidroxicloroquina en el momento del diagnóstico de la PTT, el 27,3% lo había estado previamente y otro 27,3% nunca lo había recibido. Todos los pacientes con LES del registro francés de PTT estaban a tratamiento con hidroxicloroquina, con lo que se concluyó que el tratamiento con este antipalúdico no previene el desarrollo de la PTT ²⁸.

Sobre los **tratamiento de la PTT**, en la siguiente tabla (Tabla 47) se muestran las diferencias entre los tratamientos administrados en nuestra serie y en los casos publicados. Además, la tercera fila de la tabla muestra los tratamientos administrados en el registro francés de PTT ²⁸ al total de 261 pacientes con PTT autoinmune, no se desglosan los pacientes por patologías asociadas. Así pues, de este registro se puede concluir que el 100% de los LES fueron tratados con plasmaféresis ya que todos los pacientes del registro recibieron dicho tratamiento.

Tabla 47. Comparación de los tratamientos administrados para la púrpura trombótica trombocitopénica en pacientes con lupus eritematoso sistémico en RELESSER y la bibliografía.

	GC	PF	CFM	RTX	MFM	Vincristina	Vimblastina	Esplenectomía
RELESSER	95%	63%	42%	21%	5%	11%	5%	5%
Bibliografía	76%	85%	34%	10%	11%	9%	Datos incompletos	Datos incompletos
Registro francés PTT	81,6%	100%	5,3%	25,6%	No registrado	17,2%	No registrado	4,2%

GC: glucocorticoides, PF: plasmaféresis, CFM: ciclofosfamida, RTX: rituximab, MFM: micofenolato de mofetilo

Respecto a las **recidivas** de la PTT, en el RELESSER se produjeron en el 10,5% de los casos. En uno de los casos el cuadro fue más leve que el primer episodio y en otro más grave, con mayor afectación renal y con necesidad de un tratamiento más agresivo. Las recidivas se presentaron tras períodos prolongados de 26 y 96 meses respectivamente. Nuestro análisis de la literatura recogió datos hasta 2011 de dos revisiones ^{33,40} que encontraron recidivas en el 8.9% de los casos (con un seguimiento entre 2 y 96 meses). En la serie de Merayo ⁷⁰, dentro del grupo de pacientes con LES y PTT hubo un 9% de recidivas, pero todas en los primeros 12 meses tras el diagnóstico de PTT.

Analizados los casos clínicos aislados encontrados en la literatura, en 3 de 7 casos tuvo lugar alguna recaída ^{71,72,74}. Con todos estos datos, se puede decir que en la literatura se observan un 10,2% de recidivas de la PTT en pacientes con LES.

No podemos extraer datos concluyentes al respecto del registro francés de PTT, puesto que no analizan los datos de los pacientes con LES por separado.

En relación al **pronóstico**, los pacientes con PTT y LES tienen un peor pronóstico que los pacientes con PTT idiopática, necesitan un mayor número de tratamientos y tienen una mayor mortalidad ^{33,81}. Esto en el registro francés de PTT no se ha confirmado, no han visto que los pacientes con LES tengan mayor riesgo de recaídas o peor pronóstico.

En nuestra cohorte la mortalidad fue del 10,5%. En la literatura revisada es del 18,3% (siendo del 34% hasta 1998 y del 12,4% de 1999 a 2011). Por tanto, la sospecha diagnóstica precoz que lleve al inicio del tratamiento sin demora es imprescindible para esta complicación de LES.

En **conclusión**, la PTT es una patología de difícil diagnóstico, potencialmente mortal por lo que ante su sospecha se ha de instaurar un tratamiento lo antes posible. Habitualmente aparece en fases de actividad importante del LES. La relación cronológica de la PTT con el diagnóstico del LES es variable aunque lo más frecuente es que ocurra con posterioridad al diagnóstico de la enfermedad. Por ello ante el diagnóstico de una PTT se ha de vigilar, sobretodo durante el primer año, la posibilidad de aparición de otra patología autoinmune como el LES, para lo que sería de utilidad hacer un estudio con ANA, anti-dsDNA y anti-SSA a toda PTT. Habitualmente aparece en fases de actividad importante del LES. La determinación de la actividad de ADAMTS13 puede ayudarnos a diferenciar una PTT de un SHU en una nefropatía lúpica, aunque en pacientes con LES se ha visto actividad moderada de esta proteasa. El tratamiento habitual suele ser con glucocorticoides y plasmaféresis.

Aplasia pura de células rojas

La anemia en el LES es una manifestación frecuente y dentro de las anemias la más frecuente es la anemia de trastornos crónicos ⁸². La APCR es una manifestación poco frecuente en el LES. En la serie del RELESSER la prevalencia es del 0,1%.

Tras realizar una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos “pure red cell aplasia” y “systemic lupus erythematosus”, con sus acrónimos y parte de los términos, se identificaron 46 casos descritos, una revisión hasta el año 2000 de 32 casos y 14

casos aislados^{43-47,83-93}. Para este estudio se excluyeron los casos con datos insuficientes para el análisis como los que ya habían sido excluidos de la revisión de Habib ⁴⁵, dos casos con datos incompletos, un caso publicado en japonés y otro caso pediátrico, analizando así finalmente un total 36 casos.

Respecto a la **relación cronológica** entre LES y APCR, en la mayoría de los casos de nuestra serie el LES fue previo a la APCR, igual que ocurre en la literatura. En la siguiente tabla (Tabla 48) se muestra la relación temporal entre ambas entidades en nuestro estudio y en la literatura:

Tabla 48. Cronología entre el lupus eritematoso sistémico y la aplasia pura de células rojas.

	LES antes que APCR	LES y APCR simultáneos	APCR antes que LES
Bibliografía	55,5% (20 casos)	27,8% (10 casos)	16,7% (6 casos)
RELESSER	80% (4 casos)	0%	20% (1 caso)

El intervalo medio (\pm D.E.) de tiempo entre ambas entidades en nuestra serie fue de 107,2 (\pm 69,7) meses. En la literatura disponemos de datos concretos de estos intervalos de tiempo en ocho pacientes, encontrando un intervalo entre LES y APCR en esos casos de 68 (\pm 86,5) meses, y un rango en una de las series de seis semanas a doce años.

En los casos de la literatura en los que se produjo primero la APCR, el intervalo de tiempo entre ambas entidades fue de dos meses a cuatro años, con un caso que se presentó después de seis años. En nuestra serie un único caso presentó esta relación cronológica. Se trata de una paciente que se diagnóstico de LES nueve años después de la APCR, pero que ya presentaba en el momento del cuadro hematológico manifestaciones que podrían interpretarse retrospectivamente como un lupus incompleto. Dentro de los LES incompletos estudiados en el RELESSER, las manifestaciones clínicas más frecuentes presentadas fueron inmunológicas, hematológicas y la presencia de ANA. La otra manifestación clínica que presentó esta paciente años después fue fotosensibilidad, quinta manifestación en frecuencia en estos pacientes ²². En los pacientes con LES incompleto la actividad y el daño

acumulado suelen ser menores que en los LES, observación que también vemos en este paciente que tras una vigilancia de 24 años presenta un SDI de cero.

En nuestra serie todos los pacientes con APCR son mujeres con una edad media (\pm D.E.) de 35,6 (\pm 17,6) años. En la literatura todos los casos descritos son mujeres excepto un varón. La edad media ponderada es de 38,3 años.

En cuanto al **diagnóstico** de la APCR, la anemia va apareciendo de una manera insidiosa por lo que los pacientes pueden no presentar manifestaciones clínicas hasta que la anemia es grave. Se cree que la APCR es una manifestación que puede estar infradiagnosticada y que si se utilizasen las cifras de reticulocitos como screening con una posterior biopsia de médula ósea en los pacientes con anemia se diagnosticarían un mayor número de casos ⁴⁵. Se debe sospechar en pacientes que estén requiriendo transfusiones de concentrados de hematíes con frecuencia.

En relación a las pruebas complementarias para su diagnóstico, se ha de ser cuidadoso en el caso de encontrar datos sugestivos de hemólisis como la positividad del test de Coombs. En nuestros pacientes, esto ocurrió en tres casos. De ellos, sólo uno presentó marcadores bioquímicos sugestivos de hemólisis con una LDH elevada. Esto se podría explicar de dos maneras: por una parte nos podríamos encontrar ante una supresión temporal de la médula ósea que provoca una APCR. Por otra parte, podría tratarse de casos en los que se combina la APCR con anemia hemolítica autoinmune. El primer caso de esta combinación de patologías se describió en 1978 por Meyer ⁹⁴ y posteriormente se revisaron otros dos casos más ⁹⁰.

La pérdida de auto-tolerancia inmunológica que presentan los pacientes con LES, puede llevar a la producción de autoanticuerpos con especificidad por la médula ósea o por la eritropoyetina ⁴⁴. Se ha planteado que la positividad del test de Coombs puede sugerir que autoanticuerpos anti-eritrocito pueden influir en la diferenciación y proliferación de los precursores de progenitores de hematíes ⁹⁵. En pacientes con estas características podría ser recomendable la búsqueda de anticuerpos anti-EPO. Estos anticuerpos son más frecuentes en pacientes sometidos a hemodiálisis. También aparecen en pacientes con LES aunque no siempre se asocian con la

severidad de la anemia, se cree que una proporción significativa de estos anticuerpos no son funcionales en el LES ^{44,90}.

En nuestra serie la cifra media (\pm D.E.) de hemoglobina al diagnóstico fue de 5,5(\pm 1) g/dl. En la literatura la media ponderada de todos los casos revisados fue de 5,4 g/dl.

Sobre los **desencadenantes** de la APCR, lo más habitual en nuestros pacientes fue que se relacionase la APCR con alguna infección (una vírica y otra bacteriana). En la literatura la APCR en pacientes con LES se ha relacionado también con otras patologías simultáneamente como pueden ser la miastenia gravis o la presencia de un timoma ^{46,86,91,93}, en nuestra serie esto no ha ocurrido en ningún caso.

Así mismo se ha descrito la relación causal entre la infección por Parvovirus B19 y la APCR ⁴², incluso en pacientes con LES ⁸⁸. En nuestra serie sólo se realizaron serologías a un paciente y únicamente presentó una IgG positiva con Ig M negativa.

Se han descrito desencadenante farmacológicos como el tratamiento con micofenolato de mofetilo para el LES ⁹².

En cuanto a los **tratamientos** utilizados, en nuestra serie el 80% de los pacientes recibieron glucocorticoides (cuatro pacientes). Sólo en uno de los casos fue suficiente con ese tratamiento. El 91,7% de los pacientes descritos en la literatura fueron tratados con glucocorticoides ^{43-45,47,83-85,88,90,91}. El 44% mejoró sólo con ese tratamiento.

El siguiente tratamiento más utilizado en nuestra serie fueron las inmunoglobulinas intravenosas, utilizadas en el 60 % de los pacientes. En la literatura vemos que se utilizaron en el 5,6% de los casos únicamente.

En nuestra serie sólo un paciente recibió tratamiento con ciclosporina A, con buena respuesta, suspendiéndose por toxicidad casi cuatro años después. En la literatura recomiendan su uso tras la administración de glucocorticoides, como una opción preferente frente a la ciclofosfamida, porque en casos de APCR idiopática se ha visto una mejor respuesta ^{42,91}. En la literatura solamente se utilizó en el 13,9% de los

casos. Hubo un caso que recibió la ciclosporina A como monoterapia con buena respuesta.

Ninguno de nuestros pacientes fue tratado con ciclofosfamida. En cambio en la literatura, el 11 % de los pacientes de la literatura recibió este fármaco. La mayoría de los casos fueron pacientes que requirieron tratamiento secuencial con múltiples inmunosupresores. En uno de los casos se administró simultáneamente con el tratamiento con rituximab.

En nuestra serie sólo un paciente recibió rituximab, con buena respuesta tras fallo a varias terapias, entre ellas belimumab. En la literatura encontramos otros dos casos^{44,84}, en uno de ellos la respuesta fue favorable, en cambio en el otro caso requirió tratamiento posterior con ciclosporina A.

En los pacientes de RELESSER el tiempo medio transcurrido hasta la normalización de las cifras de hemoglobina fue de 7,8 ($\pm 7,1$) meses. En la literatura se encuentran datos concretos sobre este intervalo de tiempo en siete pacientes, calculando un intervalo medio de tiempo transcurrido de 2,7 ($\pm 1,4$) meses.

En relación a la **mortalidad**, no falleció ningún paciente de nuestra serie por la APCR. En la literatura hubo cuatro éxitos, tres por neumonía y uno por embolismo pulmonar⁴⁵.

Con respecto a las **recidivas**, en nuestra serie no se presentaron en ningún paciente tras un seguimiento medio (\pm D.E.) de 183,6 ($\pm 99,6$) meses. En la literatura tampoco encontramos datos sobre las mismas, tras seguimientos de hasta seis meses.

En cuanto a la **evolución posterior del LES**, en una de las revisiones de LES y APCR, objetivan que manifestaciones neurológicas y renales se presentan con una menor frecuencia en estos pacientes⁴⁵. En nuestra serie ningún paciente presentó clínica renal ni neurológica durante ni después de la APCR.

En **conclusión**, la anemia en el LES es frecuente (tanto por trastornos crónicos como por infecciones o por los tratamientos administrados), no así la APCR que se manifiesta como una anemia que ha de ser sospechada en casos de reticulocitopenias

o en pacientes que precisen transfusiones frecuentes. No se relaciona generalmente con estados de actividad del LES, y se puede relacionar con otras patologías como los timomas o con infecciones por virus como el parvovirus B19. Es poco habitual que sean autolimitadas. Suelen responder bien a glucocorticoides, pudiendo precisar otros inmunosupresores. La respuesta al tratamiento suele ser buena en general aunque pueden pasar varias semanas hasta que se recuperan las cifras de hemoglobina normales. No suelen presentarse recidivas de la APCR y la tasa de mortalidad es baja, que puede estar más relacionada con complicaciones infecciosas que con la APCR o la actividad del LES.

Síndrome hemofagocítico

El SH es una manifestación grave y potencialmente mortal, en nuestra serie está presente en el 0,2% de los pacientes. En la literatura se ha descrito una prevalencia del SH en LES, independientemente de la etiología, entre el 0,9 y 4%^{51,96}.

Se realizó una búsqueda en la literatura en la base de datos PubMed utilizando la combinación de los términos “hemophagocytic syndrome”, “macrophage activation syndrome”, “hemophagocytic histiocytosis” y “systemic lupus erythematosus” encontrando la descripción 139 casos de SH en pacientes con LES^{51,55,97-102} hasta junio de 2016.

En cuanto a la **cronología** de la aparición del SH respecto al LES, en nuestra serie lo más frecuente fue que se presentase en pacientes con el LES diagnosticado previamente (71,4% de los casos). En el 28,6% restante, el debut de ambas entidades fue simultáneo. En la literatura se describen 27 casos que hayan debutado de esta última manera⁹⁷.

Respecto a la **etiología**, cinco de los pacientes (71,4%) presentaron el primer episodio en relación con un desencadenante infeccioso, en uno fue el inicio del LES, en otro un brote de LES y en un último caso se solaparon las dos etiologías. Es decir, en nuestra serie sólo se observan dos pacientes con SH por la actividad del LES propiamente dicho, los demás ocurren en el contexto de LES pero desencadenados

por una infección y uno de ellos por ambas causas. En el RELESSER, teniendo en cuenta las recidivas, se contabilizan un total de doce episodios de SH (siete primeros episodios y cinco recidivas en total). Del total de estos doce episodios, hubo desencadenante infeccioso en ocho de ellos. Lo más frecuente en nuestra serie fueron las infecciones de origen vírico, presentándose en el 50% de los casos (Parvovirus B19, citomegalovirus, virus herpes y cuadro viral no filiado), de origen bacteriano en el 12,5%, mixto (fúngico y bacteriano) en otro 12,5% y por último, otro 12,5% por un parásito. Los desencadenantes infecciosos más frecuentes descritos en la literatura son los víricos, sobretodo los virus herpes. Otros virus que se han visto implicados son el de la hepatitis A, gripe y el Parvovirus B19. También se han descrito infecciones por bacterias, parásitos y hongos ⁵¹.

En la literatura se describe que el SH presente en los pacientes con enfermedad autoinmune puede estar asociado a un proceso infeccioso, frecuentemente debido a los tratamientos inmunosupresores o, por otra parte, puede aparecer relacionado con la actividad de la enfermedad autoinmune de base o con los fármacos administrados ^{55,96}. Lo más frecuente es que el desencadenante sean las infecciones, aunque dos tercios de los pacientes presentan más de una causa ⁵¹, como vemos que ocurre en varios casos en nuestra serie.

En la literatura encontramos dos revisiones principales de los casos de SH, ambas publicadas en 2014. La primera es la mayor revisión de la literatura de casos de SH en adultos ⁵¹. En esta serie de Ramos-Casals et al. revisan todos los casos disponibles de SH en el adulto desde el año 1974, encontrando 2.197 casos. De ellos, 244 estaban en relación con enfermedades sistémicas autoinmunes, el 54,5% (133 casos) se presentaron en pacientes con LES. La otra patología sistémica autoinmune con un número importante de casos es el síndrome de Still del adulto, que aunque presenta un número total de casos menor, la prevalencia en realidad es mayor que en el LES (11-12% en el Still frente al 0,4-9% en el LES). En esta revisión no aparecen descritas detalladamente las características de los pacientes con LES. En cambio, en otra revisión del mismo año ⁵⁵, se describen todos los casos de SH en pacientes debidos exclusivamente a la actividad del LES, descartando todos los casos en los que

estuviese presente cualquier desencadenante de tipo infeccioso, se identificaron un total de 61 pacientes.

En cuanto al **episodio de SH**, la edad media (\pm D.E.) de los pacientes de nuestra serie en el momento del SH es de 35,1(\pm 17,1) años, muy similar a la que encontramos en la literatura, con una media ponderada de 34,1 años.

Teniendo en cuenta las principales manifestaciones clínicas que forman parte de los criterios clínicos del SH, se observa que durante el episodio de SH todos nuestros pacientes presentaron fiebre. En la literatura se objetiva en el 92,4% de los casos. Las adenopatías, la hepatomegalia y la esplenomegalia se detectaron en el 42,9%, 28,5% y 14,2% de nuestros pacientes respectivamente. En la literatura el 51,5% de los pacientes presentaron adenopatías, el 48,5% hepatomegalia y el 66,6% esplenomegalia. La coagulopatía se presentó en el 42,8% de nuestros casos, frente al 63,6% descrito en la bibliografía.

Las cifras medias (\pm D.E.) de hemoglobina y plaquetas de nuestra serie fueron similares a las señaladas en la literatura: 8,6 (\pm 1,1)g/dl y 85.587 (\pm 83.390) plaquetas en nuestra serie, frente a las cifras de la literatura de 8,8 g/dl y 95.274 plaquetas. La ferritina estuvo elevada en los seis casos de nuestra serie en los que se determinó, con una cifra media (\pm D.E) de 7.410 (\pm 6.470) ng/ml. En la literatura la media ponderada fue 12.298,8 ng/ml.

En relación a los **tratamientos**, en nuestra serie el 71,4% recibió glucocorticoides como primera opción terapéutica, seguido del uso de inmunosupresores en todos los casos, siendo elegida la ciclosporina A en el 66,6% de los casos. En dos pacientes se administró simultáneamente con inmunoglobulinas intravenosas.

No existe ninguna guía sobre el tratamiento de esta patología, las decisiones de tratamiento se realizan en base a experiencia clínica o a opinión de expertos. Los tratamientos más habituales son glucocorticoides en el 83% de 66 casos con una descripción detallada de los mismos ^{55,98,100-102}. Otros tratamientos administrados fueron ciclosporina A en el 25,8%, inmunoglobulinas intravenosas en el 24,2%,

ciclofosfamida en el 18,2% de los casos, rituximab en el 0,6% de los casos, etanercept en el 0,3%, anakinra e infliximab en el 0,2% de los casos.

En la literatura se observa una respuesta favorable a la primera línea de tratamiento en el 52,4% de los casos. Se inició el tratamiento sólo con glucocorticoides en el 52,8% de los pacientes ⁵⁵. Se ha visto que el tratamiento inicial combinando glucocorticoides con otros inmunosupresores como ciclosporina A, ciclofosfamida intravenosa o inmunoglobulinas intravenosas obtuvo unas mejores respuestas que el tratamiento con glucocorticoides en monoterapia (75% frente al 52,9%, $p < 0,05$) ⁵⁵. Las inmunoglobulinas son una buena opción, sobretodo si se sospecha una infección viral asociada ¹⁰⁰. En cuanto al inmunosupresor elegido como tratamiento de segunda línea, en la revisión de Kumakura ⁵⁵ observan que se han obtenido mejores respuestas con ciclofosfamida que con ciclosporina A, pero presenta un mayor riesgo de efectos secundarios. Por otra parte, en una serie pediátrica no encuentran diferencias significativas entre ambos ⁵⁶. En nuestra serie no tenemos pacientes tratados con ciclofosfamida.

En la literatura hay casos descritos de pacientes con SH y enfermedad autoinmune en los que se ha utilizado predominantemente rituximab, infliximab y etanercept, también anakinra o tocilizumab; siempre escogiendo el fármaco más adecuado en función de la patología de base. En nuestra serie sólo un paciente recibió tratamiento con terapia biológica, concretamente con anakinra.

La complejidad del diagnóstico, con clínica sugestiva tanto de actividad del LES como de proceso infeccioso, la potencial gravedad, así como la frecuencia de casos que se presentan con ambas etiologías superpuestas, dificultan las elecciones terapéuticas. Siempre se ha de tratar la sospecha infecciosa pero en muchos casos habrá que añadir fármacos dirigidos a disminuir la actividad de la enfermedad, todo ello de manera simultánea.

Sobre la **evolución y desenlace** del SH se desconoce la tasa de recidivas de este síndrome, pero no es infrecuente que tras un episodio de SH bien tratado puedan sucederse nuevos episodios. Puede ocurrir al descender el tratamiento o al

suspenderlo. Se recomienda que ante un nuevo episodio de fiebre se tenga cautela y se busquen datos sugestivos de una reactivación como pueden ser alteraciones hematológicas o elevación de la concentración de la ferritina. Suelen responder bien a la reinstauración del tratamiento previo ⁵¹.

En nuestra serie dos pacientes sufrieron recidivas, presentando dos y tres episodios posteriores respectivamente. En cada nuevo episodio fue necesario incrementar de manera progresiva el tratamiento inmunosupresor. La etiología del primer episodio de las recidivas de ambos pacientes se relacionó con la presencia de patología infecciosa, lo mismo ocurrió con el segundo episodio del paciente de las tres recidivas. El último episodio de ambos pacientes se desencadenó al realizar cambios en sus tratamientos.

En nuestra serie registramos una mortalidad del 14,2%. Teniendo en cuenta los datos de la revisión de Kumakura ⁵⁵ y los casos clínicos posteriores a esta revisión, se estima una mortalidad del 9,1%. La tasa de mortalidad del SH en general, se estimó en el 41% de 1.109 adultos ⁵¹, pero la patología de base juega un papel muy importante en el pronóstico, es peor en pacientes con enfermedades oncológicas que en el caso de pacientes con infecciones virales o enfermedades autoinmunes. La tasa de mortalidad es alta durante las primeras semanas tras el diagnóstico debido al progresivo fallo multiorgánico, pero también puede ocurrir posteriormente en relación a la aparición de infecciones o reacciones adversas a los tratamientos ⁵¹.

En **conclusión**, el SH es una manifestación grave que ha de ser sospechada en pacientes con fiebre persistente que no responde a antibióticos de amplio espectro, organomegalias, citopenias y evidencia de afectación multiorgánica. Puede aparecer tanto en el debut del LES como en momentos de actividad severa de la enfermedad o simultáneamente con procesos infecciosos. El tratamiento inicial habitual son los glucocorticoides. Se pueden añadir otros inmunosupresores como la ciclosporina A, las inmunoglobulinas intravenosas o incluso terapias biológicas. Además habrá que tratar de manera adecuada cualquier sospecha de patología infecciosa. La tasa de mortalidad es elevada tanto por el síndrome en sí, con riesgo de afectación multiorgánica, como por las complicaciones que puedan presentar los pacientes de

tipo infeccioso o farmacológico. Tras la resolución del episodio se ha de estar alerta ante nuevos episodios febriles o datos sugestivos de una posible reactivación, ya que se pueden presentar recidivas .

Conclusiones

Conclusiones

1. Las manifestaciones hematológicas en general son frecuentes en el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, la púrpura trombótica trombocitopénica, la aplasia pura de células rojas y el síndrome hemofagocítico son poco frecuentes tanto en nuestra serie como en la literatura.
2. La presencia de estas tres manifestaciones es más frecuentes en torno a la tercera década de la vida de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.
3. Aunque la relación cronológica entre el diagnóstico de las tres manifestaciones hematológicas estudiadas y el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico es variable, los pacientes las presentan mayoritariamente tras el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.
4. Hay que prestar una atención especial a los pacientes que padecen una púrpura trombótica trombocitopénica y tienen anticuerpos anti-dsDNA o anti-SSA positivos, por el posible desarrollo de un lupus eritematoso sistémico en los meses posteriores.
5. Los desencadenantes más habituales para presentar las manifestaciones hematológicas son diferentes en cada una de ellas. En la púrpura trombótica trombocitopénica lo más habitual es que se relacione con actividad grave del lupus eritematoso sistémico. En la aplasia pura de células rojas los principales desencadenantes son las infecciones al igual que en el síndrome hemofagocítico, aunque la mayoría de los pacientes con síndrome hemofagocítico presentan más de una causa.
6. La aparición de la púrpura trombótica trombocitopénica y del síndrome hemofagocítico suele asociarse con brotes de lupus eritematoso sistémico con importante actividad y afectación grave de órganos (renal, sistema nervioso, digestivo) al contrario de lo que ocurre en la aplasia pura de células rojas.

7. La gravedad de estas manifestaciones es diferente. La existencia de púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome hemofagocítico ocasionan ingresos hospitalarios prolongados, en ocasiones con estancias en unidades de cuidados intensivos incluso en más de una ocasión. No ocurre así en la aplasia pura de células rojas.
8. Dado que son patologías muy poco frecuentes, potencialmente graves y de difícil diagnóstico, su pronta sospecha es de vital importancia para iniciar un tratamiento adecuado con la menor demora de tiempo posible.
Los tratamientos más utilizados inicialmente en las tres manifestaciones son los glucocorticoides. El siguiente tratamiento de elección en cada patología suele ser: la plasmaféresis en la púrpura trombótica trombocitopénica, las inmunoglobulinas intravenosas en la aplasia pura de células rojas y la ciclosporina A en el síndrome hemofagocítico.
9. Debemos prestar una especial atención al seguimiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico que hayan padecido una púrpura trombótica trombocitopénica o un síndrome hemofagocítico por el riesgo de recidiva, hecho que no suele ocurrir en la aplasia pura de células rojas.
10. A diferencia de lo que ocurre en la aplasia pura de células rojas, la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome hemofagocítico son manifestaciones que presentan una mortalidad significativa, en ocasiones independientemente de los tratamientos empleados.
11. Después de sufrir una púrpura trombótica trombocitopénica, una aplasia pura de células rojas o un síndrome hemofagocítico, con frecuencia el lupus eritematoso sistémico permanece con poca actividad a medio y largo plazo.

**Comunicaciones a congresos y
publicaciones**

Comunicaciones a congresos y publicaciones

A continuación se enumeran las diferentes comunicaciones orales, pósters y publicaciones presentadas durante la elaboración de esta tesis doctoral.

Comunicaciones orales

- **Lois-Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, Erausquin C, Grados-Cánova D, Olivé A, Quevedo V, Alegre JJ, Mouriño C, Calvo J, López-Longo FJ, Galindo M, de Toro Santos FJ, Pego-Reigosa JM. **“Pure Red Cell Aplasia in patients from SLE registry from the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER)”**. Será presentada por Ana Lois-Iglesias en el 10th European Lupus Meeting, Venecia (Italia), octubre de 2016.
- Pego-Reigosa JM, **Lois-Iglesias A**, Mouriño C, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Martínez V, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Chronological analysis of damage accrual in SLE patients from RELESSER”**. Será presentada por Ana Lois-Iglesias en el 10th European Lupus Meeting, Venecia (Italia), octubre de 2016.
- Pego-Reigosa JM, **Lois-Iglesias A**, Mouriño C, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Martínez V, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Análisis cronológico del acúmulo de daño en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del RELESSER”**. Presentada por Ana

Lois-Iglesias en el XLII Congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Barcelona, mayo de 2016.

- Pego-Reigosa JM, **Lois-Iglesias A**, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Mouriño C, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Blanco R, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Daño y mortalidad en Lupus Eritematoso Sistémico. Análisis Clúster de los pacientes del Registro de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER)”**. XLI Congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Sevilla, mayo de 2015.

Pósters y publicaciones en congresos

- Pego JM, **Lois Iglesias A**, Mouriño C, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Martínez V, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Chronological analysis of damage accrual in SLE patients from RELESSER”**. Póster en el 2016 American College of Rheumatology ACR/AHRP Annual Meeting, Washington, EEUU.
- **Lois Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, Erausquin C, Grados-Cánova D, Olivé A, Quevedo V, Alegre JJ, Mouriño C, Calvo J, López-Longo FJ, Galindo M, de Toro Santos, Pego-Reigosa JM. **“Pure Red Cell Aplasia in patients from SLE registry from the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER)”**. Publicación en el EULAR Annual Congress, Londres, junio de 2016.
- Pego JM, **Lois Iglesias A**, Mouriño C, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Martínez V, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Chronological analysis of damage accrual in SLE patients from RELESSER”**. Póster en el EULAR Annual Congress, Londres, junio de 2016.
- **Lois Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, Erausquin C, Grados-Cánova D, Olivé A, Quevedo V, Alegre JJ, Mouriño C, Calvo J, López-Longo FJ, Galindo M, de Toro Santos FJ, Pego-Reigosa JM. **“Aplasia pura de Células Rojas en pacientes del Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la SER (RELESSER)”**. Póster en el XLII Congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Barcelona, mayo de 2016.
- Pego JM, **Lois Iglesias A**, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Mouriño C, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Blanco R, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I.

- “Damage and mortality in Systemic Lupus Erythematosus: Cluster analysis of patients from SLE Registry from the Spanish Society of Rheumatology”** Póster en el 2015 American College of Rheumatology ACR/AHRP Annual Meeting. San Francisco (Estados Unidos), noviembre de 2015.
- **Lois Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, del Campo V, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Hernández I, Belmonte M, Erausquin C, Tomero E, Blanco R, Calvo V, Uriarte E, Vela P, Freire M, de Toro FJ, Montilla C, Raya E, Fernández-Nebro A, Horcada L, Pego JM. **“Thrombotic Trombocytopenic Purpura in Patients from the Systemic Lupus Erythematosus Registry of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER)”**. Póster en el 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Viena, septiembre de 2015.
 - Pego JM, **Lois Iglesias A**, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Mouriño C, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Blanco R, Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Damage and mortality in Systemic Lupus Erythematosus: Cluster analysis of patients from SLE Registry from the Spanish Society of Rheumatology”**. Póster en el 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Viena, septiembre de 2015.
 - **Lois Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, del Campo V, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Hernández I, Belmonte M, Erausquin C, Tomero E, Blanco R, Calvo V, Uriarte E, Vela P, Freire M, de Toro FJ, Montilla C, Raya E, Fernández-Nebro A, Horcada L, Pego JM. **“Thrombotic Trombocytopenic Purpura in Patients from the Systemic Lupus Erythematosus Registry of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER)”**. Publicación en EULAR Annual European Congress of Rheumatology, Roma, junio de 2015.
 - Pego JM, **Lois Iglesias A**, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Uña J, Balboa V, Olivé A, Mouriño C, Otón T, Ibañez J, Horcada L, Sánchez A, Blanco R,

Montilla C, Melero R, Diez E, Fernández M, Ruiz E, Hernández J, Gantes M, Hernández B, Pecondón A, Lozano N, Bonilla G, Torrente V, Rúa-Figueroa I. **“Damage and mortality in Systemic Lupus Erythematosus: Cluster analysis of patients from SLE Registry from the Spanish Society of Rheumatology”**. Póster en el EULAR Annual European Congress of Rheumatology, Roma, junio de 2015.

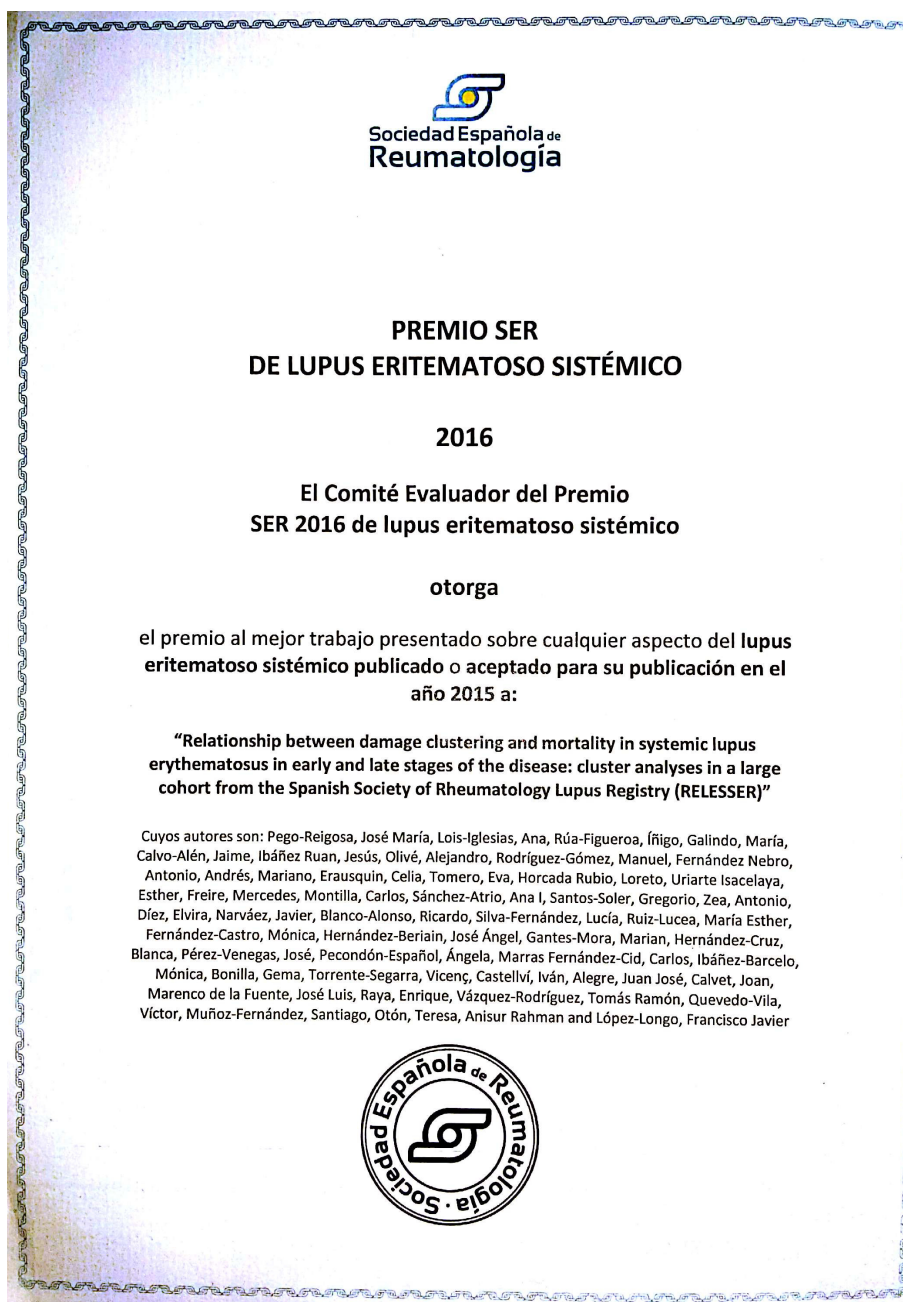
- **Lois Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, del Campo V, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Hernández I, Belmonte M, Erausquin C, Tomero E, Blanco R, Calvo V, Uriarte E, Vela P, Freire M, de Toro FJ, Montilla C, Raya E, Fernández-Nebro A, Horcada L, Pego JM. **“Púrpura Trombótica Trombocitopénica en pacientes del Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER)”**. Póster en el XLI Congreso nacional de la Sociedad Española de Reumatología, Sevilla, mayo de 2015.

Publicaciones en revistas indexadas en el Journal Citation Reports (JCR)

- Pego-Reigosa JM, **Lois-Iglesias A**, Rúa-Figueroa I, Galindo M, Calvo-Alén J, de Uña-Álvarez J et al (on behalf RELESSER group). **Relationship between damage clustering and mortality in Systemic Lupus Erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry.** Rheumatology (Oxford). 2016 Jul;55(7):1243-50.

Premios

- Premio SER 2016 al mejor trabajo en lupus eritematoso sistémico en el año 2015, por la publicación: **Relationship between damage clustering and mortality in Systemic Lupus Erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry**. Rheumatology (Oxford). 2016 Jul;55(7):1243-50.



Bibliografía

Bibliografía

1. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:1-14.
2. Fonollosa V. Antecedentes históricos y conceptos actuales. En: Khamashta M, editor. *Lupus Eritematoso Sistémico*. 3ª edición. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2009. p.21-26.
3. Lahita R. Introduction. In: Lahita R, editor. *Systemic Lupus Erythematosus*. 5th ed. New York: John Wiley and sons; 2010. p.29-32.
4. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc* 1969;44:579-99.
5. GJ F. Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. *J Clin Invest* 1957;36:890.
6. Deicher HR, Holman HR, Kunkel HG. The precipitin reaction between DNA and a serum factor in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1959;109:97-114.
7. Bielschowsky M NB, Howie JN. Spontaneous haemolytic anemia in mice of the NZB/BL strain. *Proc Univ Otago Med School* 1959;37:9.
8. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014;384:1878-88.
9. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
10. Gonzalez LA, Toloza SM, Alarcon GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:433-54.
11. Loreto Carmona. Lupus eritematoso sistémico. En: Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. 1ª ed. Madrid Madrid: Merck, Sharp & Done Ed; 2001. p.93-100.
12. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
13. Rus V ME, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ HB, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p.8-24.

14. Cohen AS, Canoso JJ. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus - status 1972. *Arthritis Rheum* 1972;15:540-3.
15. Jinoos Yazdany MD. Definition ad Classification of Lupus and Lupus-related Disorders. In: Daniel J Wallace bH, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Elsevier Saunders; 2013. p.1-7.
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;5:1271-7.
17. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
18. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
19. Ines L, Silva C, Galindo M, Lopez-Longo FJ, Terroso G, Romao VC, et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1180-5.
20. Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum* 1999;42:2346-55.
21. A. Olivé MM. Manifestaciones hematológicas. In: M. Khamashta MV, editor. *Lupus Eritematoso Sistémico*. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2009.
22. Rua-Figueroa I, Richi P, Lopez-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e267.
23. Karpouzias GA. Hematologic and Lymphoid Abnormalities in SLE. In: Daniel J Wallace bH, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.426-437.
24. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev* 2013;12:784-91.
25. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993;7:199-207.

26. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2015; 2:e000078.
27. Berliner PHSN. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. In: Curtis MR, editor. *UpToDate*. Waltham, MA; 2016.
28. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1598.
29. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158:323-35.
30. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med* 1952;13:567-9.
31. Austin SK, Starke RD, Lawrie AS, Cohen H, Machin SJ, Mackie IJ. The VWF/ADAMTS13 axis in the antiphospholipid syndrome: ADAMTS13 antibodies and ADAMTS13 dysfunction. *Br J Haematol* 2008;141:536-44.
32. Galbusera M, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic thrombocytopenic purpura--then and now. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:81-9.
33. Jiang H, An X, Li Y, Sun Y, Shen G, Tu Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. *Clin Rheumatol* 2014;33:419-27.
34. Martin-Rodriguez S, Reverter JC, Tassies D, Espinosa G, Heras M, Pino M, et al. Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:1143-9.
35. Campos LM, Spadoni MS, Michelin CM, Jesus AA, Carneiro JD, da Silva CA. Thrombotic thrombocytopenic purpura at presentation of juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Reumatol* 2013;53:120-6.
36. Lee SJ, Kim JE, Han KS, Kim HK. Thrombotic risk of reduced ADAMTS13 activity in patients with antiphospholipid antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016 (epub ahead of print)
37. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010;116:4060-9.
38. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* 2014;29:148-67.

39. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2010;151:488-94.
40. Musio F, Bohen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:1-19.
41. Young NS. Pure Red Cell Aplasia. In: Kaushansky K, editor. *Williams Hematology*. 8th ed. China: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2010. p.485-494.
42. Schrier S. UpToDate. In: *Acquired pure red cell aplasia in the adult*. Waltham, MA:2016.
43. Koyama RV, Silva LF, Henriques VB, Tran C, Yoshikawa GT. Pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port* 2014;39:265-8.
44. Gupta RK, Ezeonyeji AN, Thomas AS, Scully MA, Ehrenstein MR, Isenberg DA. A case of pure red cell aplasia and immune thrombocytopenia complicating systemic lupus erythematosus: response to rituximab and cyclophosphamide. *Lupus* 2011;20:1547-50.
45. Habib GS, Saliba WR, Fromm P. Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:279-83.
46. Fallahi S, Akbarian M, Dabiri S. Pure red cell aplasia as a presenting feature in systemic lupus erythematosus and association with thymoma, hypothyroidism and hypoparathyroidism: a case report and literature review. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;13:138-43.
47. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Capsoni F, Vulpio L, Carrabba M. Successful treatment of pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:759-62.
48. Scott RB R-SA. Histiocytic medullary reticulocytosis. *Lancet* 1939;2:194-98.
49. Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
50. Arico M, Danesino C, Pende D, Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001;114:761-9.
51. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014;383:1503-16.

52. Kumakura S, Ishikura H, Kondo M, Murakawa Y, Masuda J, Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2004;14:205-15.
53. Egues Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Caceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2014;10:321-4.
54. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:100-5.
55. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2297-307.
56. Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
57. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:217-30.
58. Touma DG, Urowitz M. Clinical Measures, Metrics and Indices. In: Wallace D, editor. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
59. Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM. Valoración de la actividad lúpica. En: GlaxoSmithKline, editor. *Valoración clínica del lupus eritematoso sistémico*. Madrid: GlaxoSmithKline; 2012. p.12-21.
60. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus* 1999;8:638-44.
61. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:657-60.
62. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzman J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996;23:846-9.

63. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:830-9.
64. Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rúa-Figueroa I, Galindo M, Calvo-Alen J, de Una-Alvarez J, et al. Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry. *Rheumatology* 2016;55:1243-50.
65. Pego- Reigosa JM, Mouriño C, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo J, Balboa V on behalf RELESSER-EASSER. Chronological Analysis of Damage Accrual in SLE Patients from The spanish Registry (RELESSER). *EULAR 2016 London*. 2016
66. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
67. Bernatsky S, Clarke A, Abrahamowicz M, Neville C, Karp I, Pineau CA. A comparison of prospective and retrospective evaluations of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:820-3.
68. Rúa-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Calvo-Alen J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, Garcia de Yébenes MJ, et al. National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: objectives and methodology. *Reumatol Clin* 2014;10:17-24.
69. Hunt BJ, Tueger S, Pattison J, Cavenagh J, D'Cruz DP. Microangiopathic haemolytic anaemia secondary to lupus nephritis: an important differential diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lupus* 2007;16:358-62.
70. Merayo-Chalico J, Demichelis-Gomez R, Rajme-Lopez S, Aparicio-Vera L, Barrera-Vargas A, Alcocer-Varela J, et al. Risk factors and clinical profile of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus patients. Is this a distinctive clinical entity in the thrombotic microangiopathy spectrum? a case control study. *Thromb Res* 2014;134:1020-7.
71. George JN, Chen Q, Deford CC, Al-Nouri Z. Ten patient stories illustrating the extraordinarily diverse clinical features of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and severe ADAMTS13 deficiency. *J Clin Apher* 2012;27:302-11.
72. Garcia Boyero R, Mas Esteve E, Mas Esteve M, Milla Perseguer MM, Marco Buades J, Beltran Fabregat J, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenia purpura: a refractory case without lupus activity. *Reumatol Clin* 2013;9:373-5.

73. Tselios K, Klonizakis P, Sarantopoulos A, Gkougkourelas I, Boura P. Fatal refractory thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2013;19:412-4.
74. Georgiades F, Demosthenous S, Braimi M, Tsitskari T, Psarelis S. Takotsubo cardiomyopathy and thrombotic thrombocytopenic purpura preceding a lupus diagnosis: a case report. *Lupus* 2015;24:1443-7.
75. Delgado-Garcia G, Camara-Lemarroy C, Infante-Valenzuela A, Colunga-Pedraza P, Alarcon-Galvan G, Armenta-Gonzalez A, et al. Pure lupus podocytopathy first presenting as thrombotic thrombocytopenic purpura-like syndrome. *Clin Rheumatol* 2016;35:2131-6.
76. Changcharoen B, Bolger DT, Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of systemic lupus erythematosus with acquired ADAMTS 13 antibody. *BMJ Case Rep* 2015. pii: bcr2014208477.
77. John ML, Scharrer I. Autoimmune disorders in patients with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hamostaseologie* 2012; 32 Suppl 1:S86-9.
78. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;16;349:1526-33.
79. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus* 2009;18:16-21.
80. Hunt BJ. Microangiopathic haemolytic anaemias in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:1028.
81. Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:399-403.
82. Voulgarelis M, Giannouli S, Tasidou A, Anagnostou D, Ziakas PD, Tzioufas AG. Bone marrow histological findings in systemic lupus erythematosus with hematologic abnormalities: a clinicopathological study. *Am J Hematol* 2006;81:590-7.
83. Choi BG, Yoo WH. Successful treatment of pure red cell aplasia with plasmapheresis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 2002;43:274-8.
84. Arcasoy MO, Chao NJ. T-cell-mediated pure red-cell aplasia in systemic lupus erythematosus: response to cyclosporin A and mycophenolate mofetil. *Am J Hematol* 2005;78:161-3.

85. Chan AY, Li EK, Tam LS, Cheng G, Choi PC. Successful treatment of pure red cell aplasia associated with systemic lupus erythematosus with oral danazol and steroid. *Rheumatol Int* 2005;25:388-90.
86. Iwadate H, Kobayashi H, Shio K, Noguchi E, Watanabe K, Sasajima T, et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated by pure red cell aplasia and idiopathic portal hypertension after thymectomy. *Mod Rheumatol* 2006;16:109-12.
87. Minami R, Izutsu K, Miyamura T, Yamamoto M, Suematsu E. A case of systemic lupus erythematosus accompanied with pure red cell aplasia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2006;29:148-53.
88. Ideguchi H, Ohno S, Ishigatsubo Y. A case of pure red cell aplasia and systemic lupus erythematosus caused by human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int* 2007;27:411-4.
89. Biswal N, Narayanan P, Chetan G. Cyclosporine A responsive pure red cell aplasia in a child with systemic lupus erythematosus. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2007;23:107-8.
90. Hara A, Wada T, Kitajima S, Toyama T, Okumura T, Kitagawa K, et al. Combined pure red cell aplasia and autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus with anti-erythropoietin autoantibodies. *Am J Hematol* 2008;83:750-2.
91. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Motomura M, et al. Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. *Rheumatol Int* 2010;30:1643-5.
92. Doherty T, Austin SK, Newell B, Kiely PD. Mycophenolate mofetil-induced erythroid hypoplasia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:213-5.
93. Marmont AM, Bacigalupo A, Gualandi F, Bregante S, van Lint MT, Geroldi S. Systemic lupus erythematosus complicated with thymoma and pure red cell aplasia (PCRA). CR of both complications following thymectomy and allogeneic haematopoietic SCT (HSCT), but persistence of antinuclear antibodies (ANA). *Bone Marrow Transplant* 2014;49:982-3.
94. Meyer RJ, Hoffman R, Zanjani ED. Autoimmune hemolytic anemia and periodic pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1978;65:342-5.
95. Mavragani CP, Vlachaki E, Voulgarelis M. Pure red cell aplasia in a Sjogren's syndrome/lupus erythematosus overlap patient. *Am J Hematol* 2003;72:259-62.

96. Ueda Y, Yamashita H, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Refractory hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus successfully treated with intermittent intravenous cyclophosphamide: three case reports and literature review. *Clin Rheumatol* 2014;33:281-6.
97. Granata G, Didona D, Stifano G, Feola A, Granata M. Macrophage Activation Syndrome as Onset of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Med* 2015;2015:2940-41.
98. Umeda M, Ichinose K, Okada A, Nishino A, Aramaki T, Iwanaga N, et al. A rare case of hemorrhagic cystitis complicated with thrombocytopenia and hemophagocytic syndrome associated with BK virus, under immunosuppressive treatment of systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2016;26:467-9.
99. Rahal AK, Fernandez J, Dakhil C. Undiagnosed Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Case Rep Rheumatol* 2015; 2015:748713.
100. Egues Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Caceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2014;10:321-4.
101. So MW, Koo BS, Kim YJ, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Successful rituximab treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis and autoimmune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2014;24:855-7.
102. Jung SY. Hemophagocytic syndrome diagnosed by liver biopsy in a female patient with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2013;19:449-51.

Anexos

Anexos

Anexo 1. Índice SLEDAI. Modificación SELENA.

Evaluación global por el médico ----- (0 1 2 3: No, Leve, Media, Grave)

Puntuación SLEDAI: Marcar si el descriptor está presente en el momento de la visita o en los 10 días previos.

Peso	<input checked="" type="checkbox"/>	Descriptor	Definición texto
8		Convulsión	Establecimiento reciente. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Psicosis	Capacidad alterada para desarrollar una actividad normal debido a trastorno severo en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcadas asociaciones desorganizadas, pobre contenido del pensamiento, marcado pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado o catatónico. Excluir uremia y por fármacos.
8		Síndrome orgánico cerebral	Función mental alterada con deterioro de la orientación, memoria u otra función inteligente, con rápido establecimiento de manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución de conciencia con capacidad de concentración reducida e incapacidad para mantener la atención al entorno más al menos 2 de los siguientes: trastorno de la percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia diurna, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causa metabólica, infecciosa o por fármaco.
8		Trastorno visual	Cambios retinianos del LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado serio o hemorragias en la coroides o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección o por fármaco.
8		Trastorno de par craneal	Establecimiento nuevo de neuropatía sensorial o motora afectando a pares craneales.
8		Cefalea lúpica	Cefalea severa persistente: puede ser migrañosa, pero debe ser refractaria a analgesia narcótica.
8		ACVA	Accidente(s) cerebrovascular(es) de establecimiento nuevo. Excluir aterosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos en dedos, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiograma compatible con vasculitis.
4		Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (dolor a la palpación, tumefacción o derrame).
4		Miositis	Dolor/debilidad muscular proximal, asociados con CPK/aldolasa elevadas o cambios EMG o una biopsia mostrando miositis.
4		Cilindros urinarios	Cilindros granulares o celulares de hematíes.
4		Hematuria	>5 hematíes/campo. Excluir cálculo, infección u otra causa.
4		Proteinuria	>0.5g/24h. Establecimiento nuevo o reciente aumento de más de 0.5g/24h.
4		Piuria	>5 leucocitos/campo. Excluir infección.
2		Nueva erupción	Establecimiento nuevo o recurrencia de una erupción inflamatoria.
2		Alopecia	Establecimiento nuevo o recurrencia de pérdida anormal de cabello parcheada o difusa.
2		Úlceras mucosas	Establecimiento nuevo o recurrencia de ulceraciones orales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor torácico pleurítico con roce pleural o derrame o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos 1 de los siguientes: roce, derrame confirmación ECG.
2		Complemento bajo	Descenso de CH50, C3 o C4 por debajo del límite bajo de la normalidad para el test de laboratorio.
2		DNA elevado	>25% por ensayo Farr o por encima de la normalidad para el test de laboratorio.
1		Fiebre	>38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	<100.000 plaquetas/mm ³
1		Leucopenia	<3.000 leucocitos/mm ³ . Excluir por fármacos.

PUNTUACIÓN TOTAL: (suma del peso de cada descriptor que está presente)

Anexo 2. Índice de daño SLICC/ACR

	Puntos	Fecha
OCULAR		
• Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (documentada con oftalmoscopio)	1	
• Cambios en la retina o atrofia óptica (documentados con oftalmoscopio)	1	
NEUROPSIQUIÁTRICO		
• Deterioro cognitivo (p. ej.: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor	1	
• Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses	1	
• Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna) (<i>puntuar 2 si > 1</i>)	1 2	
• Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1	
• Mielitis transversa	1	
RENAL		
• Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) < 50%	1	
• Proteinuria \geq 3.5g/24 horas	1	
• Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	3	
PULMONAR		
• Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono)	1	
• Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1	
• "Pulmón encogido" (radiografía)	1	
• Fibrosis pleural (radiografía)	1	
• Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1	
CARDIOVASCULAR		
• Angina o bypass coronario	1	
• Infarto de miocardio (<i>puntuar 2 si > 1</i>)	1 2	
• Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1	
• Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1	
• Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
VASCULAR PERIFÉRICO		
• Claudicación durante 6 meses	1	
• Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos)	1	
• Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) (<i>puntuar 2 si > 1</i>)	1 2	
• Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1	
GASTROINTESTINAL		
• Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa (<i>puntuar 2 si > 1</i>) Insuficiencia mesentérica	1 2	
• Peritonitis crónica	1	
• Estenosis o cirugía gastrointestinal alta	1	
• Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1	
MÚSCULOESQUELÉTICO		
• Atrofia muscular o debilidad	1	
• Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular)	1	
• Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	1	
• Necrosis avascular (diagnosticada con técnica de imagen) (<i>puntuar 2 si > 1</i>)	1 2	
• Osteomielitis (con evidencia microbiológica)	1	
• Rotura tendinosa	1	
CUTÁNEO		
• Alopecia crónica cicatricial	1	
• Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos)	1	
• Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1	
FALLO GONADAL PREMATURO (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1	
DIABETES MELLITUS (independientemente del tratamiento)	1	
MALIGNIDAD (excluyendo displasia) (<i>puntuar 2 si > 1 sitio</i>)	1 2	

Daño (cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa) que ocurre desde el diagnóstico del lupus, confirmado por evaluación clínica y presente durante \geq 6 meses a menos que se indique lo contrario. Episodios repetidos deben ocurrir separados \geq 6 meses para puntuar 2. La misma lesión no puede puntuar 2.

Anexo 3. Informe del comité ético de investigación clínica



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA/COMITÉ DE LA ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN

D^a MIREYA AMAT LOPEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en la reunión correspondiente al Acta 01/2010, la propuesta del promotor para que se realice el Estudio Observacional.

Título: “Registro nacional de Lupus de la SER”.

Código: **RELES-SER-2009-01**

Versión / Fecha del protocolo: nº 1.4 de fecha 4 de noviembre de 2009

Versión / Fecha Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado,
de fecha 4 de noviembre de 2009

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el Estudio Observacional.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho Estudio Observacional sea realizado en el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín por el **Dr. Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa** del Servicio de Reumatología como investigador principal.

Lo que firmo en Las Palmas de Gran Canaria, a veintisiete de Enero de dos mil diez.

Fdo.:

D^a. Mireya Amat López.



Anexo 4. Manual del investigador

Manual del Investigador:

Manifestaciones Hematológicas poco frecuentes en el Lupus Eritematoso Sistémico:

- **Púrpura Trombótica Trompocitopénica**
- **Aplasia Pura de Células Rojas**
- **Síndrome Hemofagocítico**

Introducción:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune sistémica de etiología aún desconocida, pero con participación clara de componentes genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales.

Los pacientes con LES pueden presentar manifestaciones clínicas casi a cualquier nivel, desde afectación cutánea, a afectación renal, neurológica, inmunológica y hematológica, entre otras. Dentro de las hematológicas las más habituales son la anemia, leucopenia, trombopenia y el síndrome antifosfolípido; siendo mucho menos frecuentes la Púrpura Trombótica trombocitopénica (PTT), la Aplasia pura de células rojas (APCR) y el síndrome hemofagocítico (SH), las cuales van a ser objeto de nuestro estudio.

Objetivos:

Estudio retrospectivo (revisión de historias clínicas) de las características epidemiológicas, clínicas, analíticas e inmunológicas de los pacientes con PTT, APCR, SH y LES. Todo ello antes, durante y después del diagnóstico de estas manifestaciones para poder identificar factores de riesgo para desarrollarlas, así como factores pronósticos.

Estudio de las pautas de tratamientos recibidas y la respuesta a las mismas. Valoración de las complicaciones durante los ingresos hospitalarios y de la mortalidad.

Estudio a largo plazo de la evolución de los pacientes después de la PTT/APCR/SH, valorando los aparatos y sistemas afectados posteriormente por el LES (un año después del episodio y hasta la última evaluación existente del paciente), así como recidivas de estas manifestaciones.

Métodos:

Recopilaremos la información mediante un cuaderno de recogida de datos que se adjunta en formato Excel para cada patología. La mayoría de las casillas cuentan con un menú desplegable con opciones seleccionables, salvo algunas en las que haya que especificar algún tipo de cifra o datos, ya señalados con la palabra especificar.

El cuaderno está dividido en una serie de pestañas y apartados que se detallan a continuación:

En la **primera pestaña** se cubrirán los datos con respecto al primer episodio de la PTT/APCR/SH. Habrá una columna para cada paciente en los casos en los que corresponda. Los datos que se solicitarán serán los siguientes:

- Filiación del paciente.
- Relación cronológica de la PTT/APCR/ SH con el LES (diagnóstico previo, simultáneo o posterior).
- Aparatos y sistemas que han presentado actividad lúpica en alguna ocasión en el pasado. Para ello encontrará un menú desplegable para señalar si hubo afectación a cada nivel, en caso afirmativo se detallarán las manifestaciones presentadas en la casilla inmediatamente inferior.

Las manifestaciones que se tendrán en cuenta son las siguientes. (Sus definiciones se pueden leer en los apéndices al final del manual)

- Manifestaciones constitucionales:
 - Fiebre (según definición de SLEDAI- apéndice 2)
 - Pérdida de peso y linfadenopatía/esplenomegalia (según definición BILAG- apéndice 3)
- Manifestaciones cutáneo mucosas:
 - Erupción malar, lupus discoide, fotosensibilidad y úlceras orales (según criterios ACR- apéndice 1)
 - Otras erupciones y alopecia (SLEDAI- apéndice 2)
- Manifestaciones articulares:
 - Artritis (criterios ACR- apéndice 1)
 - Miositis (SLEDAI- apéndice 2)
- Manifestaciones respiratorias:

- Pleuritis (criterios ACR- apéndice 1)
- Alveolitis intersticial/ neumonitis y hemorragia alveolar/ vasculitis pulmonar (BILAG- apéndice 3)
- Manifestaciones cardíacas:
 - Pericarditis (criterios ACR- apéndice 1)
 - Miocarditis, endocarditis de Libmann-Sachs y disfunción valvular (BILAG- apéndice 3)
- Manifestaciones vasculares:
 - Raynaud
 - Vasculitis (SLEDAI- apéndice 2, o presencia de púrpura palpable)
- Manifestaciones renales:
 - Nefritis lúpica (OMS I-VI)
 - Proteinuria y cilindros celulares (criterios ACR- apéndice 1)
 - Hematuria y Piuria (SLEDAI- apéndice 2)
- Manifestaciones neuropsiquiátricas:
 - Convulsiones y psicosis (criterios ACR- apéndice 1)
 - Síndrome orgánico y cerebral y cefalea lúpica (SLEDAI- apéndice 2)
- Manifestaciones oftalmológicas:
 - Trastorno visual: cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado serio o hemorragias en la coroides o neuritis óptica (SLEDAI- apéndice 2)
- Manifestaciones gastrointestinales:
 - Serositis abdominal y hepatitis lúpica (BILAG- apéndice 3)
- Manifestaciones hematológicas:
 - Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombopenia (Criterios ACR- apéndice 1)
 - Cifra de hemoglobina más baja sin ferropenia coexistente.
 - Púrpura trombótica trombocitopénica (BILAG- apéndice 3)
- Manifestaciones serológicas:
 - Anticuerpos antinucleares, anti-dsDNA, Ro , RNP, anti-Sm y antifosfolipídicos: anticardiolipina Ig M e Ig G, anticoagulante lúpico y falsa serología luética (criterios ACR- apéndice 1)

- Presencia de anticuerpos anti-SSA. Anti-SSB, anti-U1RNP y anti-beta2 glicoproteína-I IgM e Ig G.
- Complemento bajo (SLEDAI- apéndice 2)
- Características clínicas del episodio de PTT/ APCR/ SH.
- Posibles desencadenantes del episodio.
- Afectación del LES en el momento del episodio de PTT/APCR/SH (Se recogen los datos de la misma manera que al ver la afectación del LES previa al episodio, ver listado más arriba).
- Índices de Actividad del LES en el momento del diagnóstico de PTT/ APCR/ SH. Se cubrirán los datos en las tablas de la **pestaña 2** y así el cuaderno calculará automáticamente el resultado del SLEDAI y del SLICC. En el caso de que haya más de un paciente, en la misma pestaña pero a la derecha encontraremos las tablas para los sucesivos pacientes.
- Hospitalización.
- Analíticas durante el episodio de la enfermedad, reflejando los valores máximos o mínimos del parámetro (según relevancia, por ejemplo: valor mínimo de hemoglobina durante el episodio).
- Tratamientos recibidos para el LES hasta el inicio del episodio de PTT/ APCR/SH.
- Tratamientos Recibidos para PTT/APCR/SH: Aquí buscamos establecer una cronología en los tratamientos administrados. Para ello se numerarán según el orden que se haya seguido, pudiendo repetir el número de orden en el caso de tratamientos que se inicien simultáneamente como una misma línea de tratamiento (por ejemplo, si se empieza pautando corticoides y ciclofosfamida a la vez ambos serían primera línea)
- Evolución a largo plazo: Se estudiarán las recidivas. Para ello habrá una pestaña por paciente dividida en columnas, una para cada recidiva. Para el primer paciente será la **pestaña 3**. Los índices de actividad se calcularán para ese primer paciente en la

pestaña 4, a la derecha de la primera columna de índices estarán los correspondientes a la segunda recidiva. En el caso de recoger datos de más de un paciente, se especificarán las pestañas adecuadas para cada caso.

- Evolución posterior del LES: Aquí veremos donde ha presentado actividad el paciente una vez pasado el episodio y hasta la última evaluación disponible. Se recogen los datos de la misma manera que en la afectación del LES previa y durante el episodio, ver listado más arriba)

- Índices de Actividad 1 año después: Se cumplimentan en la pestaña 2, pero debajo de los calculados al diagnóstico de la PTT/APCR/SH.

- Última evaluación: Valoración del estado del paciente en la última evaluación disponible. Cálculo de los índices SLEDAI y SLICC en la pestaña 2, debajo de los anteriores.

- Desenlace.

Al final de cada apartado encontrará una casilla en la que podrá escribir los comentarios que crea necesarios

Datos de contacto:

En el caso de presentar cualquier duda a la hora de rellenar el cuestionario, no duden en contactar con nosotros a través del correo electrónico en las siguientes direcciones:

- Dr. Pego Reigosa: jose.maria.pego.reigosa@sergas.es
- Dra. Lois Iglesias: aloisiglesias@gmail.com

Apéndice I: Criterios de LES de la ACR revisados (1997)

El diagnóstico de LES se basa en la presencia de al menos 4 de los 11 criterios establecidos por la ACR, ya sea de forma secuencial o simultánea, durante cualquier intervalo de observación.

Son los siguientes:

- 1) Erupción malar: eritema fijo, plano o elevado, situado sobre las eminencias malares con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
- 2) Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; pueden aparecer cicatrices atróficas sobre las lesiones más antiguas.
- 3) Fotosensibilidad: erupción cutánea debida a una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
- 4) Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora observada por un médico.
- 5) Artritis: afectación no erosiva de dos o más articulaciones periféricas caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
- 6) Serositis: Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce auscultado por un médico o evidencia de derrame pleural. Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico.
- 7) Afectación renal: Proteinuria mayor de 0,5 g /día o superior a 3+ si no se realiza determinación cuantitativa. Cilindros celulares: pueden ser de hematíes, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
- 8) Trastorno neurológico: Convulsiones, Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas que puedan justificarlas como uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico.

- 9) Alteraciones hematológicas:
- a. Anemia hemolítica con reticulocitosis
 - b. Leucopenia: menos de $4.000/\text{mm}^3$ al menos en dos ocasiones
 - c. Linfopenia: menos de $1.500/\text{mm}^3$ al menos en dos ocasiones
 - d. Trombocitopenia: menos de $100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos que la puedan justificar.
- 10) Trastorno inmunológico:
- a. Título anormal de anticuerpos anti DNA nativo
 - b. Presencia de anticuerpos anti antígeno nuclear Sm.
 - c. Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en: nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiopina IgG o IgM; resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar o falso positivo en pruebas serológicas de sífilis que persiste por lo menos durante 6 meses y que se confirma por pruebas de inmovilización de *Treponema pallidum* o por test de FTA-absorción.
- 11) Anticuerpos antinucleares: título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos asociados con el síndrome de lupus inducido por fármacos.

Apéndice 2: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index SLEDAI-modificación SELENA

(ver anexo 1 de la tesis doctoral)

Apéndice 3: Definiciones BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)

- Pérdida de peso: pérdida de peso inintencionada de $>5\%$ en un mes (debida al lupus y no a una dieta o enfermedad concomitante).

- Linfadenopatía/esplenomegalia: ganglios linfáticos de diámetro > de 1cm.
- Alveolitis intersticial/neumonitis: se requieren hallazgos radiológicos de infiltración alveolar que no es debida a infección o a hemorragia. DLCO reducida a <70% de lo normal o una caída >20% si era previamente anormal.
- Hemorragia/vasculitis pulmonar: inflamación de la vasculatura pulmonar con hemoptisis y/o disnea y/o hipertensión pulmonar. Se requiere diagnóstico radiológico y/o histológico que lo apoye.
- Miocarditis: inflamación del miocardio con enzimas cardíacas elevadas y/o cambios ECG.
- Endocarditis no infecciosa: inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas.
- Nueva disfunción valvular: nueva disfunción valvular cardíaca debida a miocarditis o a endocarditis (inflamación no infecciosa del endocardio o de las válvulas cardíacas).
- Serositis abdominal: serositis abdominal que no se presenta como un abdomen agudo.
- Hepatitis lúpica: transaminasas elevadas (excluyendo hepatotoxicidad por fármacos y hepatitis virales). Ausencia de autoanticuerpos específicos de hepatitis autoinmune (por ejemplo: anti-músculo liso, anti-citosol hepático) y/o biopsia con apariencia de hepatitis crónica activa. Hepatitis típicamente lobular sin necrosis “en sacabocados”.
- PTT: síndrome clínico de anemia hemolítica microangiopática y trombopenia en ausencia de cualquier otra causa identificable.

Apéndice 4: Índice SLICC/ACR para LES (ver anexo 2 de la tesis doctoral)

Anexo 5. Publicación

Rheumatology Advance Access published March 27, 2016

RHEUMATOLOGY

54

Original article

doi:10.1093/rheumatology/kew049

Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry

José María Pego-Reigosa^{1,2}, Ana Lois-Iglesias³, Íñigo Rúa-Figueroa⁴,
 María Galindo⁵, Jaime Calvo-Alén⁶, Jacobo de Uña-Álvarez⁷,
 Vanessa Balboa-Barreiro⁷, Jesús Ibáñez Ruan⁸, Alejandro Olivé⁹,
 Manuel Rodríguez-Gómez¹⁰, Antonio Fernández Nebro^{11,12}, Mariano Andrés¹³,
 Celia Erasquin⁴, Eva Tomero¹⁴, Loreto Horcada Rubio¹⁵, Esther Uriarte
 Isacelaya¹⁶, Mercedes Freire¹⁷, Carlos Montilla¹⁸, Ana I. Sánchez-Atrio¹⁹,
 Gregorio Santos-Soler²⁰, Antonio Zea²¹, Elvira Díez²², Javier Narváez²³,
 Ricardo Blanco-Alonso²⁴, Lucía Silva-Fernández²⁵, María Esther Ruiz-Lucea²⁶,
 Mónica Fernández-Castro²⁷, José Ángel Hernández-Beriain²⁸,
 Marian Gantes-Mora²⁹, Blanca Hernández-Cruz³⁰, José Pérez-Venegas³¹,
 Ángela Pecondón-Español³², Carlos Marras Fernández-Cid³³,
 Mónica Ibáñez-Barcelo³⁴, Gema Bonilla³⁵, Vicenç Torrente-Segarra³⁶,
 Iván Castellvi³⁷, Juan José Alegre³⁸, Joan Calvet³⁹,
 José Luis Marengo de la Fuente⁴⁰, Enrique Raya⁴¹,
 Tomás Ramón Vázquez-Rodríguez⁴², Víctor Quevedo-Vila⁴³,
 Santiago Muñoz-Fernández⁴⁴, Teresa Otón⁴⁵, Anisur Rahman⁴⁶ and
 Francisco Javier López-Longo⁴⁷

¹Rheumatology Department, University Hospital Complex of Vigo,
²Instituto de Investigación Biomédica de Vigo, IRIDIS Group, Vigo,
³Medicine and Rheumatology Department, University A Coruña, A
 Coruña, ⁴Rheumatology Department, Hospital de G Canaria Doctor
 Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, ⁵Rheumatology Department,
 Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, ⁶Rheumatology
 Department, Hospital de Sierrallana, Cantabria, ⁷Department of
 Statistics and OR, Vigo University, Vigo, ⁸Rheumatology Department,
 Hospital Povisa, Vigo, Pontevedra, ⁹Rheumatology Department
 Badalona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona,
¹⁰Rheumatology Department Ourense, Complejo Hospitalario
 Ourense, ¹¹Rheumatology Department, Hospital Carlos Haya,
¹²Medicine Department, University of Málaga, Málaga,
¹³Rheumatology Department, Alicante University Hospital, Alicante,
¹⁴Rheumatology Department, Hospital Universitario de la Princesa,
 Madrid, ¹⁵Rheumatology Department, Hospital de Navarra, Pamplona,
¹⁶Rheumatology Department, Donostia University Hospital, San
 Sebastián, ¹⁷Rheumatology Department, Hospital Juan Canalejo, A
 Coruña, ¹⁸Rheumatology Department, Hospital Clínico, Salamanca,
¹⁹Rheumatology Department, Hospital Universitario Príncipe de
 Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, ²⁰Rheumatology Department,
 Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, ²¹Rheumatology
 Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid,
²²Rheumatology Department, Complejo Asistencial Universitario de
 León, León, ²³Rheumatology Department, Hospital Universitario de
 Bellvitge, Barcelona, ²⁴Rheumatology Department, Hospital
 Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, ²⁵Rheumatology
 Department, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara,
²⁶Rheumatology Department, Hospital de Basurto, Bilbao,
²⁷Rheumatology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro

Majadahonda, Madrid, ²⁸Rheumatology Department, Hospital Insular
 de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, ²⁹Rheumatology
 Department, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife,
³⁰Rheumatology Department, Hospital Virgen Macarena, Sevilla,
³¹Rheumatology Department, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera,
 Cádiz, ³²Rheumatology Department, Hospital Miguel Servet, Zaragoza,
³³Rheumatology Department, Hospital Virgen Arrixaca Murcia,
³⁴Rheumatology Department, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca,
³⁵Rheumatology Department, La Paz University Hospital, Madrid,
³⁶Rheumatology Department, Hospital Moisès Broggi-Hospital Hospital
 de l'Hospitalet, Sant Joan Despl, Barcelona, ³⁷Rheumatology
 Department, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau,
 Barcelona, ³⁸Rheumatology Department, Hospital Universitario Doctor
 Peset, Valencia, ³⁹Rheumatology Department, Hospital Universitari
 Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, ⁴⁰Rheumatology Department, Valme
 University Hospital, Sevilla, ⁴¹Rheumatology Department, Hospital
 Clínico San Cecilio, Granada, ⁴²Rheumatology Department, Hospital
 Lucus Augusti, Lugo, ⁴³Rheumatology Department, Hospital de
 Monforte, Monforte, Lugo, ⁴⁴Rheumatology Department, Hospital
 Infanta Sofía, Madrid, ⁴⁵Rheumatology Department, Hospital Torrejón
 de Ardoz, Madrid, Spain, ⁴⁶Rheumatology Department, University
 College London Hospital, London, UK and ⁴⁷Rheumatology
 Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid,
 Spain

Submitted 14 August 2015; revised version accepted
 16 February 2016

Correspondence to: José M. Pego-Reigosa, Rheumatology
 Department, University Hospital Complex, Instituto de Investigación
 Biomédica de Vigo (Spain) Alto do Meixoeiro s/n, Vigo 36200, Spain.
 E-mail: jose.maria.pego.reigosa@sergas.es

Damage clustering and mortality in SLE

Abstract

Objectives. To identify patterns (clusters) of damage manifestations within a large cohort of SLE patients and evaluate the potential association of these clusters with a higher risk of mortality.

Methods. This is a multicentre, descriptive, cross-sectional study of a cohort of 3656 SLE patients from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry. Organ damage was ascertained using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index. Using cluster analysis, groups of patients with similar patterns of damage manifestations were identified. Then, overall clusters were compared as well as the subgroup of patients within every cluster with disease duration shorter than 5 years.

Results. Three damage clusters were identified. Cluster 1 (80.6% of patients) presented a lower amount of individuals with damage (23.2 vs 100% in clusters 2 and 3, $P < 0.001$). Cluster 2 (11.4% of patients) was characterized by musculoskeletal damage in all patients. Cluster 3 (8.0% of patients) was the only group with cardiovascular damage, and this was present in all patients. The overall mortality rate of patients in clusters 2 and 3 was higher than that in cluster 1 ($P < 0.001$ for both comparisons) and in patients with disease duration shorter than 5 years as well.

Conclusion. In a large cohort of SLE patients, cardiovascular and musculoskeletal damage manifestations were the two dominant forms of damage to sort patients into clinically meaningful clusters. Both in early and late stages of the disease, there was a significant association of these clusters with an increased risk of mortality. Physicians should pay special attention to the early prevention of damage in these two systems.

Key words: systemic lupus erythematosus, organ damage, mortality, cluster analysis, cohort, Spanish, RELESSER.

Rheumatology key messages

- Cardiovascular and musculoskeletal damage is associated with increased mortality, even in early stages of SLE.
- Physicians should pay special attention to the early prevention of cardiovascular and musculoskeletal damage in SLE.

Introduction

SLE is a complex systemic rheumatic disease in which several domains should be assessed: disease activity, organ damage and health-related quality of life [1]. As survival in SLE patients has improved over the past decades [2, 3], evaluation of organ damage has become more relevant.

Damage in SLE is defined as an irreversible change, not related to the active inflammation that occurs after the diagnosis of the disease, which is present for at least 6 months [4]. The SLICC/ACR Damage Index (SDI) has been demonstrated to be a valid and reliable measure of damage in SLE [4–6].

Various studies have shown that damage predicts future mortality in SLE patients [7, 8]. However, the majority of these studies use the global SDI score to analyse the association between damage and mortality [9–15]. Little is known about clustering of the different damage manifestations and the impact of the different domains of the SDI on survival [16, 17]. Furthermore, the existing studies analyse samples of SLE patients in which the number of deceased patients is small so it is difficult to draw significant conclusions regarding mortality.

Therefore, the primary objective of our present study was to identify patterns (clusters) of damage

manifestations within a large cohort of SLE patients. In addition, we sought to evaluate the potential association of these clusters with the risk of mortality.

Materials and patients**Research study network**

The Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER) is a hospital-based registry that consists of two stages. The first one is a cross-sectional stage of which the main objective is description of the characteristics and comorbidities of patients diagnosed with SLE in Spain. There is a longitudinal follow-up stage over time, with repeated yearly visits. The RELESSER Registry was conducted by the Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology and it involved 45 Rheumatology departments. All investigators signed a written commitment before participation in the RELESSER Registry. Informed consent was obtained from all patients who participated in the longitudinal stage. The RELESSER Registry was approved by the local Ethics Committees of the participating centres in accordance with the Declaration of Helsinki's guidelines for

research on humans. Our study did not require ethical approval.

Study design

This is a national, multicentre, descriptive study of a cohort with a cross-sectional analysis at the time of the last medical visit of every patient (or death, if applicable). A detailed description of its methodology has been provided elsewhere [18]. Briefly, a specific protocol was created to collect data on approximately 400 variables per patient. The information was obtained by reviewing clinical histories and electronically collecting the data. In order to minimize missing data, all investigators were encouraged to carry out a census of their SLE patients and to fill in any missing data. In order to ensure data homogeneity and quality, every item in the protocol had a highly standardized definition; a previous training course for investigators was carried out to avoid information bias; and all investigators had online access to guidelines on how to complete the protocol. The first patient was entered into the Registry in October 2011. Electronic data collection finished in August 2012. Then, a professional monitor with experience in rheumatologic studies performed a review of the database to detect missing or inconsistent data; these were then discussed with the principal investigators and sent to the subinvestigators for additions and corrections.

Patients

We included unselected consecutive patients who fulfilled the following inclusion criteria: (i) age ≥ 16 years and (ii) ≥ 4 ACR 1997 criteria for the classification of SLE [19, 20]. There were no specific exclusion criteria.

In order to avoid selection bias, patients were widely and homogeneously spread across Spain. Virtually all patients with SLE treated in our country are referred to hospitals, thus avoiding the possibility of centre selection bias.

Variables and definitions

Data for ~ 400 variables per patient were collected in the RELESSER Registry [18]. For the current study, the following variables were included in the analyses: demographic features (age, gender and ethnicity), chronologic data (time of first symptom of the disease, time of diagnosis of SLE, time of follow-up, date of every damage event and date of death) and cumulative manifestations of damage (using the definitions of the SDI) at the time of the last medical visit of the patient (or death, if applicable).

Statistical analysis

Cluster analysis was carried out by applying *k*-means statistical analysis (partitioning method) to identify groups of SLE patients with similar patterns of damage manifestations by the end of follow-up. The method starts with *k* clusters (fixed *a priori*) and then moves patients between clusters with the goal of minimizing variability within clusters and maximizing variability between clusters.

Euclidean distance was used as a measure of similarity between the profiles of damage of two patients.

We ran the *k*-means analysis with 2, 3, 4 and 5 clusters and the outputs were compared with each other. A plot of the total within-groups sums of squares against the number of clusters was used to choose the optimal number of clusters.

Three clusters of patients were finally compared. The comparison of clusters was performed for the whole cohort and for the subgroup of patients with disease duration < 5 years. Results were expressed as mean (s.d.) for continuous variables, and as number of patients (percentages) for binary and categorical variables. The Analysis of Variance (ANOVA) test was used to compare continuous variables. The chi-squared test was employed to compare the frequencies of categorical variables among the three groups of patients. Statistical significance was concluded when $P < 0.05$. All analyses were performed with R Statistical Software, version 3.1.1. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

There were 3656 SLE patients in our cohort. The demographics and the global information of the cohort with respect to damage and mortality are summarized in Table 1. Data about the involvement of every SDI domain in our cohort are presented in Table 2.

Cluster analysis

Among the 3656 patients, three subgroups with particular patterns of damage were identified by *k*-means cluster analysis. Cluster 1 included 2949 (80.6%) patients, cluster 2 included 415 (11.4%) patients and cluster 3 included 292 (8.0%) patients. Characteristics within the clusters and *P*-values for between-cluster comparisons are shown in Table 3.

Cluster 1 was the largest (80.6% of the total of patients) and included fewer individuals with damage (23.2% vs 100% in clusters 2 and 3, $P < 0.001$). The most frequently affected system was the ocular system (5.8%). Patients were younger at the time of SLE diagnosis compared with those in clusters 2 and 3 ($P < 0.001$). Patients in cluster 1 had the shortest disease duration.

All patients in cluster 2 had musculoskeletal damage, and it was most frequently associated with ocular (18.3% of patients) and neuropsychiatric (11.3%) damage. The mean values of damage in cluster 2 were higher than in cluster 1 both for number of organ systems affected and for the SDI score ($P < 0.001$, for both comparisons).

Cluster 3 was the smallest group (8.0% of the total). All patients in cluster 3 had cardiovascular damage and this was the only group with cardiovascular damage. It was more frequently associated with musculoskeletal (30.5% of patients), ocular (21.9%) and renal (19.5%) damage. The mean number of organ systems with damage and the mean SDI score in cluster 3 were higher than in clusters 1 and 2 ($P < 0.001$, for both comparisons). There was no significant difference in disease duration in patients in cluster 3 compared with patients in cluster 2.

Damage clustering and mortality in SLE

TABLE 1 Demographics, damage and mortality of the RELESSER cohort

Patient characteristic	Value
Age at diagnosis, mean (s.d.), years	35.2 (14.7)
Sex, n (%)	
Male	360 (9.7)
Female	3296 (90.3)
Race/ethnicity, n (%)	3307 (93.2)
Caucasian	
Afro-Caribbean	8 (0.2)
Latin American	185 (5.2)
Asian	21 (0.6)
Others	29 (0.8)
Disease duration, mean (s.d.), months	120.2 (87.7)
SDI score, mean (s.d.)	1.2 (1.7)
Patients with some damage, n (%)	1391 (38.1)
Number of SDI domains affected, mean (s.d.)	0.7 (1.1)
Death, n (%)	207 (5.7)

SDI: SLICC/ACR Damage Index; n: number.

There were a total of 207 deaths. Patients in cluster 3 had the highest mortality, while cluster 1 had the lowest mortality ($P < 0.001$). As expected, cardiovascular causes of death were significantly more common in cluster 3. The main causes of death in each cluster are presented in supplementary Tables S1 and 2 available at *Rheumatology* Online. The comparison between clusters for patients with disease duration <5 years presented the same results regarding damage involvement and mortality (Table 4).

Discussion

In a large national SLE cohort, we have observed several clinical patterns of damage manifestations and their association with different levels of risk of mortality. In our study, we used one of the statistical techniques of cluster analysis to identify groups of lupus patients with similar damage patterns and to describe the clinical differences between these groups regarding damage and mortality.

The general purpose of these techniques was to detect clusters in observations (or variables) and to assign those observations to the clusters. In addition to their identification, it is equally interesting to determine how the clusters are different, that is, to determine the specific damage variables that vary and how they vary in regard to patients in different clusters. In our study, we used the *k*-means clustering method that, given a fixed number of clusters, assigns observations to those clusters so that the means across clusters (for all damage variables) are as different from each other as possible.

Our cluster analysis identified three distinct clusters based on damage manifestations, which we then explored for their association with mortality, both overall and for the subgroup of patients with disease duration <5 years. The first cluster (cluster 1) was formed of patients without damage or with little damage (≤ 1 SDI domain per

TABLE 2 Damage distribution (per SDI domain) in the RELESSER Cohort

SDI domain	n (%)
Musculoskeletal	504 (13.8)
Ocular	311 (8.6)
Cardiovascular	292 (8.0)
Renal	225 (6.1)
Neuropsychiatric	221 (6.0)
Malignancy	170 (4.7)
Peripheral vascular	163 (4.4)
Pulmonary	132 (3.7)
Cutaneous	124 (3.3)
Premature gonadal failure	92 (2.5)
Diabetes	88 (2.4)
Gastrointestinal	71 (1.9)

SDI: SLICC/ACR Damage Index; n: number.

patient). It was by far the largest one, with four out of five patients belonging to this cluster. In clusters 2 and 3, there were no patients without damage. All patients in cluster 2 had musculoskeletal damage and none had cardiovascular damage. All patients in cluster 3 had cardiovascular damage, with about one-third of the total having musculoskeletal damage. We found significant differences between clusters, not only in the proportion of patients with some kind of damage, but also in the level of damage in terms of the number of SDI domains affected and the mean SDI score. To date, there is no study in the literature that groups SLE patients according to their patterns of damage. From our results, we can establish that there is a majority of patients who are virtually free of damage and who are mainly women with an earlier age at diagnosis of SLE. On the other hand, there is a small proportion (almost 10% of SLE patients) with cardiovascular damage that is frequently associated with damage in other systems, particularly the musculoskeletal, ocular and renal systems. These patients include men in a higher proportion than that in SLE patients overall, and they are diagnosed with SLE at a significantly more advanced age.

The association between subsets of patients and disease outcomes such as mortality has rarely been reported in the literature. Only one study has compared the mortality rate between subsets of patients [21]. In a large Chinese group of SLE patients, To *et al.* [21] identified three clinical patterns of organ manifestations that may influence the long-term prognosis of the disease. However, there is a notable difference between their results and the findings of our study because the vast majority of clinical features that they analysed were not damage manifestations but activity features.

In our study, we examined the mortality of the patients in every damage cluster. Of particular note, there were significant differences in mortality rates between them, mortality being higher in the clusters with more damage accrual. A number of studies have showed that damage

TABLE 3 Cluster analysis: demographics, damage involvement (per SDI domain and overall) and mortality

	Cluster 1, n = 2949 (80.6%)	Cluster 2, n = 415 (11.4%)	Cluster 3, n = 292 (8.0%)	P-values
Age at diagnosis, mean (s.d.), years	34.4 (14.1) ^{a,b}	36.7 (15.7) ^{b,c}	40.3 (15.7) ^{a,c}	<0.001
Sex, n (%)				
Male	257 (8.7) ^b	40 (9.7) ^b	56 (19.2) ^{a, c}	<0.001
Female	2686 (91.3)	374 (90.3)	236 (80.8)	
Race/ethnicity, n (%)				
Caucasian	2644 (92.4)	384 (95.8)	279 (96.9)	0.07
Afro-Caribbean	8 (0.3)	0 (0)	0 (0)	
Latin American	163 (5.7)	14 (3.5)	8 (2.8)	
Asian	20 (0.7)	1 (0.2)	0 (0)	
Others	26 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	
Disease duration, mean (s.d.), months	109.9 (81.3) ^{a,b}	167.1 (98.9) ^c	154.9 (100.2) ^c	<0.001
Damage, n (%)				
Ocular	171 (5.8) ^{a,b}	76 (18.3) ^c	64 (21.9) ^c	<0.001
Neuropsychiatric	123 (4.2) ^{a,b}	47 (11.3) ^{b,c}	51 (17.5) ^{a,b}	<0.001
Renal	132 (4.5) ^{a,b}	36 (8.7) ^{b,c}	57 (19.5) ^{a,b}	<0.001
Pulmonary	58 (2.0) ^{a,b}	33 (8.0) ^{b,c}	41 (14.0) ^{a,b}	<0.001
Cardiovascular	0 (0) ^b	0 (0) ^b	292 (100) ^{a,b}	<0.001
Peripheral vascular	88 (3.0) ^{a,b}	37 (8.9) ^c	38 (13.0) ^c	<0.001
Gastrointestinal	44 (1.5) ^{a,b}	15 (3.6) ^c	12 (4.1) ^c	<0.001
Musculoskeletal	0 (0) ^{a,b}	415 (100) ^{b,c}	89 (30.5) ^{a,c}	<0.001
Cutaneous	56 (1.9) ^{a,b}	35 (8.4) ^c	33 (11.3) ^c	<0.001
Diabetes	56 (1.9) ^b	12 (2.9) ^b	20 (6.8) ^{a,c}	<0.001
Malignancy	114 (3.9) ^a	38 (9.2) ^c	18 (6.2)	<0.001
Premature gonadal failure	48 (1.6) ^{a,b}	28 (6.7) ^c	16 (5.5) ^c	<0.001
SDI score, mean (s.d.)	0.7 (1.1) ^{a,b}	2.6 (1.8) ^{b,c}	3.8 (2.4) ^{a,c}	<0.001
Patients with damage, n (%)	684 (23.2) ^{a,b}	415 (100) ^c	292 (100) ^c	<0.001
Number of SDI domains affected, mean (s.d.)	0.3 (0.6) ^{a,b}	1.9 (1.0) ^{b,c}	2.5 (1.4) ^{a,c}	<0.001
Death, n (%)	102 (3.7) ^{a,b}	45 (10.8) ^{b,c}	60 (20.5) ^{a,c}	<0.001

^aSignificantly different from cluster 2. ^bSignificantly different from cluster 3. ^cSignificantly different from cluster 1. SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index.

TABLE 4 Cluster analysis: damage involvement and mortality for those patients with disease duration shorter than 5 years (n = 986)

	Cluster 1, n = 891 (90.3%) ^a	Cluster 2, n = 54 (5.5%) ^a	Cluster 3, n = 41 (4.2%) ^a	P-values
Age at diagnosis, mean (s.d.), years	35.5 (14.5) ^{b,c}	42.1 (19.0) ^d	41.2 (18.5) ^d	<0.001
Disease duration, mean (s.d.), months	27.8 (17.8)	31.7 (18.3)	29.7 (17.2)	0.255
SDI score, mean (s.d.)	0.5 (0.9) ^{b,c}	2.0 (1.4) ^{c,d}	2.7 (2.1) ^{b,d}	<0.001
Patients with damage, n (%)	138 (15.5) ^{b,c}	54 (100) ¹	41 (100) ^d	<0.001
Number of SDI domains affected, mean (s.d.)	0.2 (0.5) ^{b,c}	1.5 (0.9) ^d	1.8 (0.9) ^d	<0.001
Death, n (%)	33 (3.7) ^{b,c}	4 (7.4) ^d	7 (17.1) ^d	<0.001

^aPercentage calculated for those patients with <5 years of disease duration (n = 986 patients). ^bSignificantly different from cluster 2. ^cSignificantly different from cluster 3. ^dSignificantly different from cluster 1. SDI: SLICC/ACR Damage Index, n: number.

measured by SDI predicts future mortality in SLE patients [9–15]. However, the impact of the different domains of the SDI on survival has hardly been evaluated [16, 17]. Stoll *et al.* [16] reported that pulmonary damage at 1 year after diagnosis significantly predicted death within 10 years of diagnosis. Data from LUMINA, a multiethnic

cohort, showed that the renal domain of the SDI is associated with a shorter time to death [17]. However, our current study is the first one that analyses the impact of damage clustering on survival. Our principal finding is that the presence of cardiovascular damage, which we observed in cluster 3, is the most important feature in

Damage clustering and mortality in SLE

defining this highest mortality risk cluster, whose mortality rate was double that of cluster 2 and five times that of cluster 1. In particular, we observed that coronary heart disease (SDI items: angina or myocardial infarction) was present in almost 40% of our patients in cluster 3 (supplementary Table S3, available at *Rheumatology* Online). This finding of our current study along with our recent description of a high prevalence of premature cardiovascular disease [22] imply that developing cardiovascular damage is one of the worst prognostic features that there is for Spanish patients with SLE and that, as a consequence, it should be aggressively prevented and treated.

Nevertheless, we also found that patients in cluster 2, a cluster characterized by predominant musculoskeletal damage had a three times higher mortality rate compared with cluster 1, the latter being characterized by limited or absent damage. This is one of the most important and original findings of our study because it implies that developing musculoskeletal damage is a marker of a poor prognosis group. Among the musculoskeletal damage manifestations, we found that osteoporosis (as defined by SDI: osteoporosis with fracture or vertebral collapse, excluding avascular necrosis) was the most frequent one, being present in almost 40% of the patients in cluster 2 (supplementary Table S3, available at *Rheumatology* Online). As osteoporosis and bone fractures are frequently associated with corticosteroid treatment [23], the prudent use of this therapy by clinicians and the early use of measures to prevent corticosteroid-induced osteoporosis should be recommended.

Even though the disease duration in cluster 1 was relatively long, it was shorter than that in clusters 2 and 3. Because of this and the fact that incident damage occurs at a higher rate in the first few years of the disease [8, 15], we carried out the comparison between clusters for those patients with disease duration <5 years. In this comparison, in which disease duration was similar in the three clusters, we obtained identical results regarding damage and mortality to those in the overall sample. Therefore, our study demonstrates that the association between damage and mortality already exists in the early stages of the disease. This original finding has an important clinical implication given that it implies that it is crucial to prevent and reduce the development of damage promptly, even in the very early stages of the disease.

One of the limitations of this study was its cross-sectional design—a longitudinal study can be more adequate to assess mortality over time. However, carrying out a longitudinal mortality study in a disease such as SLE, with a relatively high survival rate at 10 years [2, 3, 24, 25], would require a large number of patients and a long follow-up duration that would be challenging. On the other hand, our study has several strengths: the rigorous way that the clinical data were collected to make sure that it was comprehensive; the large number of patients derived from a large number of centres across the whole country with a long follow-up duration; and the appreciable

number of deaths over time. In contrast, regardless of their design, previous studies that evaluated the association between damage and mortality usually analysed relatively small samples of SLE patients in which the number of deceased patients was limited, so it has been difficult to draw significant conclusions regarding mortality [9–13,15–17]. Finally, the statistical method we used is likely the main strength of our study: although cardiovascular damage was thought to be important in SLE, our study has proved it using cluster analysis, a method that does not start with any preconceived ideas.

In conclusion, our study identified different patterns (clusters) of damage manifestations within a large cohort of SLE patients. Cardiovascular and musculoskeletal damage were the two dominant forms of damage used to sort these patients into clinically meaningful clusters. Our study suggested that both cardiovascular and musculoskeletal damage manifestations have significant association with an increased risk of mortality, even in the early stages of the disease. Therefore, physicians should pay special attention right from diagnosis to the prevention of damage in these two systems.

We thank Juan Manuel Barrio and our colleagues in the Research Unit of the Spanish Society of Rheumatology who helped establish the database and provided excellent statistical support.

The authors would like to thank all the investigators who participated in this study: Inmaculada de la Torre Ortega, Luis Carreño Pérez, Patricia Carreira Delgado, Esther Rodríguez-Almaraz, Juan Antonio Martínez López, Olga Sánchez Pernaute, Txaro García de Vicuña Pinedo, Marta Valero Expósito, Paloma García de la Peña, Silvia Rodríguez Rubio, Jorge J. González Martín, Ana Pérez Gómez, Cristina Bohórquez, Atusa Morasat Hajkhan, Ana I. Turrión Nieves, José Luis Andreu Sánchez, Aline Lucice Boteanu, M. Luz Gamir Gamir and Patricia Richi Alberti (Madrid); José Carlos Rosas-Gómez de Salazar, Esteban Salas Heredia, Carlos Santos Ramírez and José M. Senabre Gallego (Villajoyosa Alicante); Paloma Velasquez Casasempere and José Antonio Bernal (Alicante); Inmaculada Ros Vilamajó, Antonio Juan Mas and Claudia Murillo (Palma de Mallorca); Emma García Melchor (Badalona); María García Manrique, Carlos Galisteo Lencastre and Mireia Moreno Martínez-Losa (Sabadell); Raúl Menor Almagro (Jerez de la Frontera); Víctor Martínez Taboada, Miguel A. González-Gay Mantecón, Inés Pérez Martíny and M. del Carmen Bejerano (Santander); Ignacio Villa Blanco, Begoña Moreira, Elena Aurrecoechea and Teresa Ruiz Jimeno (Torrelavega); Ángeles Aguirre Zamorano (Córdoba); César Magro (Granada); M. Ángeles Acosta Mérida (Las Palmas de Gran Canaria); Cesar A. Egües Dubuc and Jorge Cancio Fanlo (San Sebastián); Carlos Vitovi and Alejandra López Robles (León); Rafael Benito Melero-González (Orense); M. Victoria Irigoyen Oyarzábal, M. Ángeles Belmonte López and Carmen M. Romero Barco (Málaga); María Rosario Oliva (Murcia); Claudia Stoye and María Concepción Fito-Manteca (Pamplona); Íñigo Hernández Rodríguez, Coral Mouriño Rodríguez and

Bruno de Aspe de la Iglesia (Vigo); Ruth López González (Salamanca); Federico Navarro Sarabia, Francisco J. Toyos Sáenz de Miera, Julia Uceda Montañés, Raquel Hernández Sánchez and Rosalía Martínez Pérez (Sevilla); Beatriz Rodríguez Lozano (Tenerife); Eduardo Úcar Angulo, Olaia Fernández Berrizbeitia and Luis López Domínguez (Bilbao); Isabel de La Morena Barrio and Elia Valls (Valencia); Javier Manero Ruiz (Zaragoza); Sergio Machín and Javier Nóvoa (Gran Canaria).

The RELESSER Registry was supported by the Spanish Society of Rheumatology. Grants from GlaxoSmithKline, Roche, Union Chimique Belge and Novartis contributed to the support of the cross-sectional stage of the Registry. These study sponsors were not involved in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report or in the decision to submit the paper for publication.

Acknowledgements

Dr J.M.P.-R. is supported by the grant 316265 (BIOCAPS) from the European Union 7th Framework Programme (FP7/REGPOT-2012-2013.1) and FIS/ISCIII-Fondo Europeo de Desarrollo regional (FEDER) (Grant number PI11/02857).

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this manuscript.

Disclosure statement: F.J.L.-L. has received speaker fees from Abbvie, Roche Farma, BMS, Pfizer, UCB, MSD, Actelion and GST and has received research funding from Abbvie and GSK. All other authors have declared no conflicts of interest.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Rheumatology* Online.

References

- Strand V, Gladman D, Isenberg D *et al.* Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:490-7.
- Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus* 2008;17:166-70.
- Mak A, Cheung MW, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:830-9.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith *et al.* The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:809-13.
- Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB *et al.* The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol* 2000;27:373-6.
- Mak A, Isenberg DA, Lau CS. Global trends, potential mechanisms and early detection of organ damage in SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:301-10.
- Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:352-61.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:93-6.
- Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum* 2001;45:191-202.
- Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1398-400.
- Cardoso CR, Signorelli FV, Papi JA, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Lupus* 2008;17:1042-8.
- Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009;48:673-5.
- Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V *et al.* Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1706-13.
- Yee CS, Su L, Toescu V *et al.* Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology* 2015;54:836-43.
- Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996;35:248-54.
- Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J *et al.* Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009;48:542-5.
- Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J *et al.* 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;10:17-24.

Damage clustering and mortality in SLE

- 19 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.
- 20 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 21 To CH, Mok CC, Tang SS *et al*. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus* 2009;18:1267-75.
- 22 Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ *et al*. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: a nationwide study in Spain from the RELESSER registry. *Medicine* 2015;94:e1183.
- 23 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
- 24 Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine* 2005;84:218-24.
- 25 Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006;85:147-56.