



**MALALTIES
AUTOIMMUNITÀRIES SISTÈMIQUES
CONNECTIVOPATIES**

Miquel Vilardell Tarrés

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES
BARCELONA, 2007

**Malalties autoimmunitàries
sistèmiques**

Connectivopaties

Il·lustració de la coberta: *Laberint* (1939), de Paul Klee (1879-1940). Mort afectat d'esclerodèrmia.

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

Malalties autoimmunitàries sistèmiques

Connectivopaties

Discurs de recepció de
MIQUEL VILARDELL TARRÉS
com a membre numerari de la
Secció de Ciències Biològiques,
llegit el dia 12 de novembre de 2007

BARCELONA
2007

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Vilardell Tarrés, Miquel

Malalties autoimmunitàries sistèmiques : connectivopaties

Bibliografia

ISBN 978-84-7283-941-0

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques II. Títol

1. Col·lagenosi 2. Malalties autoimmunitàries

616:612.017(042)

© Miquel Vilardell Tarrés

© 2007, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: novembre de 2007

Tiratge: 600 exemplars

Text revisat lingüísticament per la Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

Compost per Víctor Igual, SL

Carrer del Peu de la Creu, 5. 08001 Barcelona

Imprès a ALTÉS arts gràfiques, SL

Carrer de Cobalt, 160. 08907 L'Hospitalet de Llobregat

ISBN: 978-84-7283-941-0

Dipòsit Legal: B. 50681-2007

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

Vull agrair a la Secció de Ciències Biològiques haver-me proposat com a membre de l'Institut i al Ple la decisió d'admetre-m'hi. És per a mi un honor entrar a formar part de l'Institut pel prestigi dels seus membres i perquè és un somni per tot científic català.

El tema que he escollit per a aquesta presentació és el fruit de la dedicació durant trenta anys a les malalties autoimmunitàries sistèmiques en el Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Vol ser un reconeixement al paper de l'internista com a metge que dona una atenció integral als malalts.

1. CONCEPTE. EVOLUCIÓ HISTÒRICA

Va ser Klemperer qui, el 1942, va tenir l'encert d'agrupar en un mateix concepte nosològic un grup de malalties que es caracteritzaven per un comportament clínic similar. L'esclerodèrmia, el lupus eritematós sistèmic, les miopaties inflammatòries —polimiositis i dermatomiositis— i les vasculitis, en el sentit més ampli del terme, quedaven englobats en un mateix grup. L'afectació de diferents òrgans i sistemes més enllà de l'aparell muscular esquelètic, amb preferència especial pel ronyó, els vasos i la pell, així com la seva naturalesa inflammatòria i la resposta al tractament antiinflamatori, inicialment, i immunodepressor, actualment, són característiques comunes a aquestes malalties.

Amb freqüència tenen un inici gradual i progressiu, i és el pas del temps el que, en moltes ocasions, ens permet arribar a un diagnòstic concret, ja que és la suma de les troballes clíniques característiques i de les alteracions immunològiques de laboratori allò que permet constituir els criteris diagnòstics d'aquestes entitats. Així s'encunya el terme *connectivopatia indiferenciada* per aquells pacients que no reuneixen prou criteris per a establir un diagnòstic ferm, però en els quals és evident per l'experiència acumulada en altres casos i perquè presenten fenòmens d'autoimmunitat aïllats que formen part de l'espectre clinicoimmunològic de les malalties sistèmiques autoimmunitàries.

Els límits entre les diferents entitats agrupades sota l'epígraf de *connectivopaties* no sempre són fàcils de delimitar. Moltes vegades això fa que s'estableixi el diagnòstic de síndromes de superposició quan coexisteixen dues o més malalties sistèmiques en un mateix pacient, la qual cosa no és una raresa en la pràctica clínica. Tanmateix, no s'ha de confondre aquesta superposició de malalties amb el

diagnòstic de la malaltia mixta del teixit connectiu, entitat perfectament individualitzada en el si de les connectivopaties i que agrupa signes i símptomes de diferents entitats del teixit connectiu, però sense complir criteris diagnòstics per a cap d'aquestes, i que es distingeix per un marcador immunològic específic com són els anticossos antiribonucleoproteïna (anti-U1-RNP) a nivells elevats.

Potser una de les malalties sistèmiques més temible i coneguda des de fa més temps és el lupus eritematós sistèmic. El terme *lupus*, amb el qual es designa la malaltia, fa referència a les manifestacions cutànies que apareixen a la pell, especialment a la fàcies, les quals recorden les lesions ocasionades per la mossegada d'un llop, que és el que significa *lupus* en llatí. Conegut des de l'edat mitjana, sota el terme *lupus* es van agrupar i encara s'agrupen nombroses malalties cutànies (*lupus vulgar* per tuberculosi cutània lúpica), que no sempre són de naturalesa sistèmica ni autoimmunitària. És a partir del segle XIX que diversos clínics i dermatòlegs a poc a poc aporten llum a aquesta rara malaltia. Així, primer Bateman (1778), després Cazenave (1802), posteriorment Hebra (1846) i després Kaposi (1872) van desentranyar alguns dels secrets d'aquesta malaltia fascinant. Tanmateix, no va ser sinó Osler qui va reconèixer, el 1904, l'origen sistèmic d'aquest trastorn i va donar a conèixer l'afecció renal, cardíaca i vascular. Finalment, a partir del 1948, amb el descobriment de les cèl·lules LE, s'estableix la correlació clínica i immunitària d'aquesta malaltia tal com la coneixem actualment, amb la qual s'inaugura l'era moderna del lupus.

En la història recent de les malalties autoimmunitàries sistèmiques hi ha algunes troballes clíniques o immunològiques que han regulat o canviat alguns dels paradigmes d'aquestes malalties. Les pautes immunodepressores dissenyades per Fauci (1983) en el tractament de les vasculitis sistèmiques van canviar el pronòstic d'aquestes malalties, mortals fins llavors, i el descobriment dels anticossos anticitoplasma dels neutròfils (1980) en va suposar un nou avenç en el diagnòstic i el coneixement, la qual cosa en va permetre una nova classificació, recollida en la reunió de consens de Chapel Hill el 1994 i encara vigent actualment. El coneixement dels anticossos antifosfolípídics com a factor adquirit de trombosi vascular, descrits inicialment per Hughes i Harris (1986), així com altres manifestacions clíniques que se'ls atribueixen (valvulopatia, livedo reticular i altres) acompanyant o no el lupus, han marcat també un avenç en el coneixement d'aquestes malalties, que ha permès modificar diagnòstics i pautes terapèutiques.

En altres casos, ha estat la malaltia la que ha evolucionat amb el pas del temps: o bé a causa de l'experiència en el tractament d'aquestes malalties ha permès conèixer-les millor, o bé per la instauració de nous tractaments que ha portat a una modificació o canvi del seu curs clínic. És el cas de la malaltia mixta del teixit connectiu, que es va considerar durant dècades una malaltia de bon pronòstic; hi ha estudis recents que permeten establir un pronòstic si més no incert en la majoria

dels casos, perquè s'ha demostrat que les complicacions sistèmiques greus, com la pneumopatia intersticial i, sobretot, la hipertensió pulmonar, no són tan infreqüents. Ha passat el mateix amb l'esclerodèrmia: gràcies a la introducció dels fàrmacs inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina i a un coneixement més profund de la malaltia, la crisi renal esclerodèrmica, abans primera causa de mortalitat, ha desaparegut pràcticament, i actualment l'han reemplaçat la fibrosi pulmonar o la hipertensió pulmonar. Finalment, la introducció per Boumpas (1992) de pautes d'administració mensual de ciclofosfamida en el tractament de la nefritis lúpica i, recentment, la incorporació d'antimetabòlits com el micofenolat de mofetil o el micofenolat sòdic han canviat la història natural de la nefropatia lúpica.

Encara ens falta perspectiva històrica per a valorar la repercussió real que tindran els agents biològics del tipus dels antifactor de necrosi tumoral (TNF) o anti-CD20 (rituximab), però aquests fàrmacs han demostrat la seva utilitat en casos puntuals refractaris a la teràpia convencional en algunes de les malalties autoimmunitàries sistèmiques, per la qual cosa tenen un interès actual i futur indubtable.

2. CLASSIFICACIÓ

a) *Etiològica.* Nombrosos agents etiològics s'han implicat en el desenvolupament i l'etiologia d'aquest grup de malalties. Així, és ben conegut que hi ha infeccions víriques que poden actuar com a desencadenant d'un procés autoimmunitari, probablement per mimetisme molecular, que una vegada produït pot disseminar-se o generalitzar-se. En aquest sentit, és un bon exemple la malaltia mixta del teixit connectiu o malaltia per anticossos antiribonucleoproteïna, en la qual el virus HTLV-I (virus limfotrópic humà de cèl·lules T), agent etiològic de la paraparèsia espàstica tropical o de la leucèmia limfoma CD4⁺ de l'adult, sembla que exerceix un paper rellevant com a responsable d'aquesta malaltia.

Altres agents infecciosos involucrats en l'etiopatogènia d'aquest grup de malalties inclouen el protozou *Toxoplasma gondii* en pacients amb miopatia inflamatòria, l'espироqueta o borreliosi de Lyme en pacients amb esclerodèrmia, o el citomegalovirus, com a responsable de lesió endotelial afavoridora d'alteració en la microcirculació, també en pacients amb esclerodèrmia. De vegades la relació que hi ha entre un agent infecciós, generalment de la família dels virus, i l'aparició d'una malaltia autoimmunitària com el lupus és motiu d'interès científic en un intent de conèixer quina és la relació que hi ha entre ambdós. Hi ha estudis recents que sembla que posen de manifest l'existència de mimetisme molecular entre seqüències de l'antigen nuclear del virus d'Epstein-Barr (EB) i estructures de l'espliceosoma, en especial aquelles davant les quals es dirigeixen els anticossos anti-Sm, tan característics i específics del lupus. És més important perquè té repercussió en el tractament d'infeccions víriques del tipus de l'hepatitis B (VHB) i

C (VHC) i vasculitis inflamatòries com la poliarteritis nodosa (PAN). Abans d'instaurar la vacunació contra el VHB, després de la qual la taxa d'infecció ha disminuït clarament, fins i tot un 70 % dels pacients amb vasculitis tipus PAN estaven infectats pel VHB. Actualment, és el VHC el que ha adquirit un protagonisme més gran. Altres associacions rellevants entre vasculitis i infecció inclouen el *Staphylococcus aureus* i la malaltia de Wegener o la malaltia de Kawasaki i un nou cep de coronavirus, sense que s'hagi pogut demostrar la implicació d'agents vírics en la vasculitis de gran vas del tipus de l'arteritis de cèl·lules gegants o de l'arteritis de Horton.

Al marge dels agents infecciosos, vírics o bacterians, hi ha altres agents externs de naturalesa física o química que sembla que exerceixen un paper etiològic en aquest grup de malalties. Entre els primers es pot destacar l'estímul lluminós o les radiacions ultraviolades de l'espectre solar. Les lesions cutànies del lupus tenen un component indubtable de fotosensibilització, ja que apareixen a la cara i a zones exposades a la radiació solar, com els braços i l'escot. Fins i tot s'ha descrit l'aparició de brots d'activitat de la malaltia després de l'exposició solar intensa, i és per aquest motiu pel qual es recomana als pacients amb lupus prudència a l'hora de prendre el sol o de sotmetre's a l'exposició dels raigs solars. S'especula que la desnaturalització del material nuclear o DNA per la llum solar és la responsable de la síntesi d'anticossos davant el DNA, els característics anti-DNA bicatenari específics del lupus. Així mateix, hi ha estudis ben dissenyats en el grup de les miopaties inflamatòries que relacionen la major freqüència de dermatomiositis, respecte a la de polimiositis, en aquelles zones del món on hi ha una exposició solar més gran, és a dir, les zones properes a l'equador. El canvi de latitud (l'equador és la latitud zero) és acompanyada, doncs, d'una proporció diferent d'aquestes dues miopaties inflamatòries; així, a l'Equador o a Veneçuela el percentatge relatiu de dermatomiositis és més gran que al nord d'Europa, on predomina la miopatia inflamatòria sense afecció cutània, és a dir, la polimiositis.

Entre les substàncies químiques o substàncies exògenes que desenvolupen un paper etiològic en les connectivopaties, la malaltia o malalties més ben estudiades pertanyen al grup de l'esclerodèrmia i a les anomenades *síndromes esclerodermiformes*. Entre aquestes cal recordar, en la història recent del nostre país, l'exposició a l'oli de colza, que cursava amb manifestacions cutànies i amb afecció d'òrgans o vísceres com el pulmó o els vasos pulmonars en forma d'hipertensió pulmonar, o el consum de triptòfan, aminoàcid que contaminava determinats productes utilitzats per a millorar la salut, dispensats en parafarmàcies i supermercats, especialment als Estats Units, responsable de la síndrome esclerodermiforme de miàlgia i eosinofília. Una altra substància que s'ha implicat en l'etiologia de les connectivopaties és la silicó, més ben dit, els polímers de silicó, continguts especialment en pròtesis mamàries. Sembla que aquesta substància, en

teoria inerta, podria actuar com a factor coadjuvant en el desenvolupament d'algunes malalties sistèmiques autoimmunitàries, encara que els estudis epidemiològics han estat incapaçs de trobar una associació significativa, potser a causa de la baixa prevalença d'aquest grup de malalties. Finalment, el contacte amb sílice, substància química composta diferent de la silicona, sembla que també exerceix algun paper en l'etiologia d'algunes d'aquestes malalties, tal com va descriure Caplan (síndrome de Caplan) en els miners de carbó de Galles. Altres substàncies, com el polivinil, o l'administració d'alguns fàrmacs de la família dels quimioteràpics o antineoplàstics, com ara el busulfan, també han demostrat en casos puntuals ser responsables de l'aparició de síndromes esclerodermiformes. I és precisament en aquest últim apartat, el dels fàrmacs, en el qual s'han observat algunes associacions. El lupus desencadenat per fàrmacs com la hidralazina o la procaïnàmid, o la polimiositis ocasionada després de l'administració de D-penicil·lina, són alguns dels exemples més coneguts.

b) *Patogènica*. Aquestes malalties també es poden classificar a partir del mecanisme d'acció. A continuació es descriuen els principals mecanismes generals implicats i es fa èmfasi en el protagonisme que adquireixen en les diferents malalties incloses en aquest grup.

— *Acció directa dels autoanticossos*: és un vell dilema si els autoanticossos que amb freqüència es troben en aquestes malalties actuen simplement com a marcadors de la malaltia i en possibiliten el diagnòstic, o si, a més, exerceixen un valor patogènic per si sols. Inicialment es creia que els autoanticossos no exercien cap paper en la patogènia de les malalties, però posteriorment s'ha vist que això no és així. Altrament, hi ha nombrosos exemples en els quals, de manera evident, es troben els anticossos davant d'elements formants de la sang responsables d'una anèmia hemolítica o una trombocitopènia o ambdues —síndrome de Fisher-Evans—, darrere de les quals hi pot haver amagat un lupus. També hi ha altres autoanticossos, entre els quals es troben els anticossos anti-Ro, que sembla que exerceixen un rol patogènic clar en les lesions cutànies circinades del lupus cutani subagut, interaccionant amb els queratinòcits cutanis; a més, altres pacients amb síndrome de Sjögren, que amb freqüència presenten aquests autoanticossos, o fins i tot pacients amb connectivopaties indiferenciades i anticossos anti-Ro positius, pel sol fet de presentar aquests autoanticossos, desenvolupen lesions cutànies indistingibles de les que ja s'han esmentat. Encara més, en els pacients nomenats de mares amb anticossos anti-Ro poden aparèixer lesions cutànies circinades indistingibles de les ressenyades anteriorment i bloqueig cardíac complet auriculoventricular, ocasionat o en relació amb els anticossos anti-Ro de la mare, que han travessat la placenta i que desapareixeran als sis mesos: és el que es coneix com a *lupus neonatal*.

Un altre exemple són els anticossos anticitoplasma dels neutròfils (ANCA) en les seves diferents especificitats: antiproteïnasa 3 (c-ANCA), antimieloperoxidasa (p-ANCA) o antilactoferrina (a-ANCA). Els mecanismes mitjançant els quals actuen aquests autoanticossos sembla que són diversos. Es produeix l'activació del neutròfil a partir de la interacció amb la corresponent substància antigènica intracitoplasmàtica, expressada a les cèl·lules com a conseqüència de l'inici de l'activitat inflamatòria-proteïnasa o mieloperoxidasa, de manera que es dificulta la inactivació d'aquesta proteïnasa per la α -1- α -1-antitripsina, principal mecanisme tampó de la inflamació al nostre organisme. Tot això porta a un augment de la inflamació en forma de retroalimentació positiva i una dificultat en el bloqueig de la inflamació. Una conseqüència d'aquests mecanismes biològics en què intervenen els ANCA és l'expressió clínica de la malaltia. La malaltia de Wegener associada a proteïnasa 3 (c-ANCA) i la poliangiïtis microscòpica (PAM) associada a mieloperoxidasa (p-ANCA) són les entitats més conegudes que s'ajusten a aquest mecanisme patogènic.

També els anticossos antimembrana basal glomerular, responsables de la síndrome de Goodpasture, que es manifesta en forma de síndrome renopulmonar —hemorràgia alveolar i insuficiència renal aguda—, exerceixen un rol patogènic. L'eliminació d'aquests autoanticossos mitjançant la plasmofèresi, igual que en la púrpura trombocitopènica trombòtica o síndrome de Moschcowitz, que acompanya algunes d'aquestes entitats —el lupus, per exemple— i que és responsable de la presència d'anticossos davant la proteasa encarregada d'escindir les macromolècules de factor de Willebrand, és de gran utilitat i posa de manifest la rellevància d'aquests autoanticossos en la patogènia de la malaltia.

En determinats casos, com és el dels anticossos antifosfolipídics, que acompanyen altres malalties autoimmunitàries sistèmiques com el lupus o que sense més ni més constitueixen el marcador d'una determinada síndrome clínica —la síndrome antifosfolipídica primària—, s'observen determinats aspectes que s'han relacionat amb la seva etiopatogènia. És ben conegut que no tots els anticossos antifosfolipídics produeixen o són acompanyats de manifestacions clíniques característiques, entre les quals la trombosi venosa i/o arterial són les més freqüents. Aquests autoanticossos poden aparèixer en el context d'una infecció —la lues és la més típica— en la qual la presència de serologia reagínica dóna suport al diagnòstic clínic d'aquesta entitat, però també en altres infeccions com la febre Q, la malaltia de Hansen o la infecció pel virus de la immunodeficiència humana. Els estudis realitzats en l'última dècada han permès conèixer que la diferència entre la capacitat patogènica d'aquests autoanticossos rau en la presència o no d'un cofactor sèric coadjuvant, el més conegut dels quals és la β -2-glucoproteïna I, proteïna implicada en el procés de la coagulació. L'anexina V, en els casos de morts fetals per trombosi placentària, o la mateixa protrombina, en el cas en què la

presència d'aquests autoanticossos es detecti únicament a partir d'estudis coagulomètrics en forma d'anticoagulant lúpic, s'han implicat com cofactors sèrics davant els quals es dirigeixen aquests autoanticossos. A més, hi ha estudis experimentals, referits per alguns autors experts en el tema, que han demostrat la capacitat de reproduir els símptomes —trombosi i morts fetals— en ratolins als quals s'ha injectat anticossos antifosfolipídics purificats.

Encara que en els casos referits anteriorment hi ha almenys un cert grau d'evidència de la responsabilitat patogènica d'aquests autoanticossos, no es tracta d'una norma, sinó que hi ha nombrosos exemples del contrari. No s'ha aconseguit responsabilitzar els anticossos específics de l'esclerodèrmia en les seves variants, els anti-Scl-70 o anticentròmeres, ni tampoc els anticossos antisintetasa, marcadors específics de les miopaties inflamatòries, en l'etiopatogènia d'aquestes malalties.

— *Immunocomplexos circulants*: la presència d'immunocomplexos no és res més que l'expressió de reaccions antigen-anticòs. En condicions normals aquests immunocomplexos són eliminats de la circulació mitjançant el filtre glomerular i, per tant, expulsats pel ronyó. La presència de diversos factors, com ara la persistència o l'excés de l'antigen responsable, la mida i les propietats físiques dels immunocomplexos, i també certs factors hemodinàmics afavoreixen que es dipositin en determinades estructures com la pell, les articulacions, els vasos o el ronyó, tot desencadenant un procés inflamatori i/o isquèmic característic. Aquests immunocomplexos es poden formar també *in situ* quan l'anticòs s'uneix a l'antigen ubicat en el teixit corresponent. D'una manera o de l'altra, aquests immunocomplexos generen lesions per diversos mecanismes, entre els quals es troben l'activació de la cascada del complement sèric i també de la coagulació, l'activació de les cèl·lules endotelials vasculares, la quimiotaxi i la inflamació.

Un paradigma d'aquest mecanisme lesional és el lupus eritematós sistèmic i també la crioglobulinèmia mixta essencial. La presència d'immunocomplexos, fonamentalment constituïts a partir d'immunoglobulines de tipus IgG unides al seu corresponent antigen, sembla que exerceixen un rol rellevant en la immunopatologia del lupus. Així, la serositis —pleuropericarditis—, la glomerulonefritis lúpica, l'afecció cutània i articular, així com algunes manifestacions neurològiques estan probablement relacionades amb el dipòsit d'immunocomplexos i l'activació del complement sèric. En el cas de la crioglobulinèmia mixta essencial, es detecta la presència d'immunoglobulines IgG enfront d'unes immunoglobulines monoclonals preferentment del tipus IgM κ , generades a partir d'un antigen que avui se sap que en la majoria dels casos correspon al virus de l'hepatitis C i que anteriorment, en l'era prevaccínica, corresponia a antigens del virus de l'hepatitis B. Aquests immunocomplexos, en el cas de la crioglobulinèmia, es precipiten amb el fred. La presència recurrent d'episodis de vasculitis cutània en forma de púrpura

cutània palpable és la forma més característica de presentació d'aquesta entitat. El ronyó, en forma de glomerulonefritis, o el sistema nerviós perifèric, en forma de multineuritis per vasculitis dels *vasa nervorum*, queden afectats amb freqüència.

— *Mimetisme molecular*: fa referència a la infecció per un patògen o a la manifestació d'un antígen anòmal com en el cas de les neoplàsies, que en la seva estructura antigènica contenen seqüències peptídiques homòlogues amb proteïnes de l'hoste, és a dir, del nostre organisme. En aquests casos, la resposta immunitària generada contra l'antigen anòmal presenta una reactivitat creuada davant estructures pròpies. No s'escapa que la possibilitat de desenvolupar aquest mecanisme de malaltia autoimmunitària és força regulada pel component genètic de cada individu, que es posa de manifest a partir del sistema d'histocompatibilitat humà (HLA), preferentment de classe II, que participa directament en forma de «targeta d'identificació» en la resposta immunitària. Sembla que algunes de les estructures antigèniques responsables, sobretot quan la resposta immunitària apareix en el context d'una infecció, fan referència a les proteïnes de xoc tèrmic (*heat shock protein*). Aquestes proteïnes es troben conservades i es mantenen en les diferents espècies i són, per tant, sospitoses en cas de ser les responsables del mimetisme molecular, ja que s'expressen amb facilitat en diversos teixits i especialment a l'endoteli vascular davant de l'estímul infeccios, tot afavorint el procés d'identificació errònia.

El comportament paraneoplàstic d'algunes malalties sistèmiques autoimmunitàries, especialment la dermatomiositis però també algunes vasculitis, així com el seu desenvolupament a partir de l'administració de substàncies exògenes com alguns fàrmacs podria explicar-se en part per aquest mecanisme, si bé no s'han aconseguit prou evidències científiques per a acceptar-ho definitivament.

— *Superantígens*: es consideren superantígens aquelles proteïnes capaces d'estimular una gran proporció de limfòcits T que utilitza un tipus específic de receptor cel·lular, i que també estimula la resposta humoral a partir dels limfòcits B. Alguns ceps de *S. aureus* que expressen diversos superantígens s'han considerat responsables de participar en l'etiopatogènia de la malaltia de Kawasaki i també en la granulomatosi de Wegener. En aquesta última entitat s'ha posat de manifest una possible relació entre l'ésser portador nasal de *S. aureus* i la presència de brots de la malaltia, motiu pel qual l'administració d'antimicrobians com el cotrimoxazole ha estat explorat com a coadjuvant terapèutic, encara que no hi ha evidència científica sobre la seva utilitat.

— *Activació de citocines*: corresponen a molècules polipeptídiques implicades en la mediació inflamatòria. Serveixen per a comunicar i amplificar el procés inflamatori, substrat subjacent en nombroses manifestacions de les malalties autoim-

munitàries sistèmiques. La miositis inflamatòria en qualsevol de les seves variants, les vasculitis leucocitoclàstiques amb inflamació perivascular o la inflamació que s'observa en el rentat broncoalveolar quan hi ha afecció intersticial en qualsevol d'aquestes malalties són exemples d'això. Les interleucines 1 (IL-1) i 6 (IL-6) i el factor de necrosi tumoral alfa (TNF-alfa) són les principals citocines implicades. Alliberades al principi a partir del monòcit-macròfag després de la fase inicial de presentació d'antigen, presenten funcions pliotròpiques que de vegades se superposen. La IL-1 actua com a piretogen endogen i és responsable de la febre que no infreqüentment presenten aquests pacients. A més, al costat de la IL-6, incrementa els reactants de fase aguda (fibrinogen, proteïna C reactiva, velocitat de sedimentació globular) i estimula la resposta immunitària pels limfòcits B i T. I també, la caquectina o factor de necrosi tumoral sembla que és la responsable de l'estat consumptiu que de vegades acompanya els malalts que pateixen connectivopaties. El bloqueig farmacològic d'aquestes molècules, especialment del TNF-alfa, ha demostrat que és molt útil en el control simptomàtic de nombroses malalties sistèmiques i actualment constitueix una línia terapèutica de gran rellevància.

També els interferons, molècules d'activitat antivírica provada, formen part del grup de les citocines i actuen afavorint tant l'expressió d'antígens de classe II del sistema d'histocompatibilitat com el procés de detecció, processament i destrucció de l'antigen per la cèl·lula macròfaga. És ben sabut que l'administració d'interferons en les seves diverses modalitats per al tractament de processos vírics pot anar acompanyada pel desenvolupament d'una malaltia autoimmunitària o desencadenar-ne l'aparició. L'esclerodèrmia i el lupus han estat les entitats més descrites en aquest sentit.

— *Complementarietat autoantigènica*: en ocasions l'etiopatogènia d'algunes malalties com les vasculitis ANCA positives s'expliquen, almenys parcialment, a partir d'aquesta teoria recent. Es proposa que l'antigen responsable de l'inici de la resposta immunitària és complementari en la seva estructura de superfície respecte als autoantígens proteïnasa 3 (c-ANCA) i mieloperoxidasa (p-ANCA), i desencadena una resposta inflamatòria en cascada que acaba generant les troballes inflamatòries típiques de la vasculitis. Tot aquest procés s'inicia quan una proteïna homòloga o idèntica a la seqüència d'aminoàcid generada a partir de la cadena del gen no codificadora de l'autoantigen inicia la producció d'autoanticossos. Aquests autoanticossos actuen contra l'idiotip de la immunoglobulina (anticossos antiidiotip o antianticossos) i amplifiquen la resposta immunitària.

— *Resposta immunitària de la cèl·lula T dependent*: aquesta resposta es caracteritza fonamentalment per la formació de granulomes, procés intervingut per limfòcits T afavoridors (CD4⁺) i macròfags. Malalties com la granulomatosi de

Wegener, les vasculitis de cèl·lules gegants, la sarcoïdosi o la granulomatosi al·lèrgica de Churg-Strauss responen a aquest mecanisme lesiu.

Una altra expressió d'aquest tipus de resposta immunitària s'aprecia també en les miopaties inflamatòries. Els infiltrats inflamatoris que es detecten, especialment en les polimiositis i miositis per cossos d'inclusió, estan constituïts per limfòcits T supressors (CD8⁺) citotòxics restringits a les cèl·lules musculars que expressen a la seva superfície antígens d'histocompatibilitat de classe I.

— *Lesió endotelial, fenòmens d'isquèmia-reperfusió*: l'esclerodèrmia és la malaltia autoimmunitària paradigmàtica en què el mecanisme lesiu s'ajusta a fenòmens d'isquèmia-reperfusió. La seva expressió clínica més freqüent és el fenomen de Raynaud, que cursa amb una coneguda fase d'isquèmia, amb pallidesa cèria als dits de les mans, que posteriorment és acompanyada d'una fase de reperfusió tissular cutània o de cianosi. Aquest fenomen també apareix als dits dels peus, a l'esòfag i al miocardi. S'especula que també és, en part, responsable de la crisi renal esclerodèrmica i de la hipertensió pulmonar, que són les manifestacions principals i més greus d'aquesta malaltia. Així mateix, és possible que la lesió fibròtica que afecta la pell o el pulmó sigui expressió residual d'aquests fenòmens d'isquèmia crònica. Al costat de la presència d'alteració en la microcirculació, no es pot descartar la participació de fenòmens d'autoimmunitat afegits amb activació de la immunitat cel·lular i també humoral, encara que es creu que els autoanticossos trobats en l'esclerodèrmia, si bé tenen un valor diagnòstic indubtable, probablement no són més que un epifenomen sense valor etiopatogènic.

— *Microquimerisme fetal*: se sap que, a partir del flux d'elements cel·lulars entre la mare i el fetus a través de la circulació placentària, algunes cèl·lules fetals s'implanten en la mare i persisteixen durant anys. Es creu que en ocasions aquestes cèl·lules fetals, que poden ser identificades a partir del cromosoma Y quan el fetus és un mascle, són capaces de desencadenar un autèntic fenomen d'alloimmunitat crònica similar al que té lloc en alguns pacients que reben un trasplantament al·logènic de progenitor homozigòtic (TPH) i donar lloc a la malaltia crònica de l'empelt contra l'hoste (MECH), la qual es caracteritza per alteracions clíniques i immunològiques, de vegades indistingibles de malalties autoimmunitàries com l'esclerodèrmia, la síndrome de Sjögren, la miopatia inflamatòria o la cirrosi biliar primària (CBP).

Sabem que algunes de les manifestacions de la malaltia crònica de l'empelt contra l'hoste són similars a les que presenten pacients amb malalties autoimmunitàries, especialment l'esclerodèrmia, la síndrome de Sjögren i la cirrosi biliar primària. Recentment s'ha plantejat la hipòtesi que la persistència de cèl·lules fetals en la circulació materna (microquimerisme fetal) podria donar lloc a una reacció

d'empelt contra l'hoste que acabés desencadenant una malaltia autoimmunitària. Tanmateix, els resultats publicats fins ara són confusos i contradictoris. Si bé inicialment en algunes malalties, com l'esclerodèrmia, semblava que hi havia una associació evident amb la presència de microquimerisme fetal, aquest fet no s'ha confirmat posteriorment per altres autors.

c) *Anatomopatològica*. En la classificació de les malalties sistèmiques a partir de les troballes anatomopatològiques es poden definir diversos apartats. Per exemple, el que fa referència al grup de les vasculitis, és a dir, els grups de malalties que afecten els vasos mitjançant un procés inflamatori. La classificació actual i més acceptada és la de l'any 1994 de Chapel Hill, en què s'estableixen grups diagnòstics a partir de la mida dels vasos lesionats. Així, parlem de vasculitis de petit vas, on la troballa típica és la presència d'un infiltrat intravascular i perivascular dels neutròfils amb fenòmens de leucocitoclàsia o fragmentació, també denominat *pols nuclear*, a arterioles, a capil·lars i, en especial, a les vènules postcapil·lars. Aquesta troballa anatomopatològica representa el substrat patològic d'entitats tan benignes quant al seu pronòstic com les vasculitis per hipersensibilitat esdevingudes després de la ingesta d'un fàrmac o d'una infecció vírica, o més agressives com la malaltia de Wegener, que cursa amb granulomes necrosants, o la poliarteritis microscòpica. En aquestes dues últimes entitats, la lesió vascular pot afectar també el glomèrul renal, en forma de glomerulonefritis necrosant focal i segmentària, o el pulmó, en forma de capillaritis alveolar hemorràgica amb infiltració neutrofílica i macròfags rics en hemosiderina, que pot conduir evolutivament a una fibrosi pulmonar. En algunes vasculitis de petit vas, la immunofluorescència demostra el dipòsit d'immunocomplexos, com és el cas de la crioglobulinèmia o d'immunoglobulines de tipus IgA en el cas de la púrpura de Schönlein-Henoch, entitat freqüent, però no exclusiva, de la infantesa. La poliarteritis nodosa clàssica descrita per Kussmaul-Maier afecta típicament vasos de calibre mitjà, especialment les artèries arcuades renals i les artèries mesentèriques, però també els *vasa nervorum*, als quals ocasiona multineuritis, i els *vasa vasorum*, fet que afecta artèries col·laterals o nutrícies d'altres artèries, tal com de vegades es pot apreciar a les branques col·laterals de l'artèria temporal. La presència d'aneurismes arterials secundaris a l'afecció transmural, l'afecció de l'artèria a totes les seves capes i l'existència de necrosi fibrinoide són troballes característiques de la poliarteritis nodosa. Altres formes de vasculitis de vasos de calibre petit i mitjà presenten característiques pròpies, com l'existència de granulomes extravasculars i un infiltrat inflamatori a càrrec fonamentalment d'eosinòfils, la qual cosa constitueix la granulomatosi al·lèrgica de Churg-Strauss. Finalment, les vasculitis de gran vas afecten les grans artèries, com l'aorta i les seves branques, i inclouen l'arteritis de Takayasu, que afecta sobretot la joventut i població asiàtica, i l'arteritis

de Horton o de cèl·lules gegants, que afecta típicament les artèries temporals i les branques de l'artèria oftàlmica, per a la qual la pèrdua de la visió és una de les complicacions més greus. L'alteració o la pèrdua de l'elasticitat interna de l'artèria temporal i l'infiltrat inflamatori de cèl·lules rodones i macròfags amb presència de cèl·lules gegants multinucleades que fins i tot arriben a formar granulomes és característica d'aquesta malaltia.

En la resta de processos que formen el grup de les malalties autoimmunitàries o sistèmiques, les troballes anatomopatològiques moltes vegades inclouen la presència d'un infiltrat inflamatori de limfòcits com a expressió del conflicte immunològic que s'està produint. Classifiquem aquestes malalties en funció del lloc anatòmic en el qual es produeixen: així, en les miopaties inflamatòries la presència d'un teixit muscular perimísic infiltrat i perivascular amb predomini de cèl·lules T col·laboradores i limfòcits B és característic de la dermatomiositis, mentre que en la polimiositis l'infiltrat és endomisial constituït per cèl·lules inflamatòries limfocitàries de fenotip T supressor i fenòmens d'invasió parcial. Algunes troballes, com la presència d'atròfia perifascicular en la dermatomiositis i de cossos d'inclusió constituïts per material amiloide en la miositis, són tan característiques que permeten el diagnòstic per si soles. En el context d'una malaltia sistèmica, la presència d'infiltració de les glàndules exocrines, en especial de les glàndules salivals, per cèl·lules limfocitàries T i B amb destrucció de l'arquitectura glandular apunta cap al diagnòstic de síndrome de Sjögren, mentre que quan la lesió destructiva inflamatòria rau en les estructures cartilaginoses, envà nasal, cartílag auricular o cartílags traqueobronquials, ocasiona una pèrdua de basofília i metacromàsia de l'estructura cartilaginosa rica en proteoglicans, alhora que apareixen dipòsits de complement i immunoglobulines en la unió fibrocartilaginosa, detectats per immunofluorescència, i el diagnòstic més probable és el de policondritis recidivant.

La trombosi arterial i venosa pot ser responsable de determinades manifestacions clíniques que acompanyen aquestes malalties i pot representar la situació final d'un procés vasculític prolongat, d'una aterotrombosi secundària en el tractament crònic amb glucocorticoides o bé d'un procés inflamatori no específic. Però de vegades aquest desequilibri de la coagulació apareix per si sol i constitueix l'única manifestació patològica de la malaltia a partir de la qual s'estableixen les manifestacions clíniques. Aquest és el cas de la síndrome antifosfolípídica, que cursa, entre altres manifestacions, amb trombosis arterials i venoses, pèrdues fetals i valvulopaties.

En algunes malalties com el lupus eritematós sistèmic, l'estudi anatomopatològic d'òrgans importants com el ronyó adquireix una gran transcendència pronòstica i modifica les pautes terapèutiques. És per això que es classifica en funció del tipus d'alteració glomerular observada al microscopi òptic i del lloc de

dipòsits d'immunoglobulines i de complement mitjançant estudis d'immunofluorescència. La classificació de l'afecció renal en el lupus inclou el tipus I, amb canvis glomerulars mínims en la microscòpia òptica i en la immunofluorescència negativa; el tipus II, en què s'observa una proliferació mesangial amb dipòsits de complement i immunoglobulines al mesangi; el tipus III o glomerulonefritis proliferativa focal, i el tipus IV, proliferativa difusa, la més greu i comuna que cursa amb més del 50 % dels glomèruls afectats. Finalment, la glomerulonefritis membranosa o tipus V no difereix de la forma idiopàtica, i cursa amb dipòsits subepitelials detectats per microscòpia òptica i immunofluorescència.

Per acabar, la necrosi en banda, que s'observa fonamentalment al miocardi, expressió del fenomen repetit d'isquèmia-reperfusió, i la proliferació intimal que acompanya el ronyó al cabdell glomerular i a l'artèria pulmonar són el substrat patològic de l'esclerosi sistèmica o esclerodèrmia.

d) Clinicoterapèutica. Constitueix una altra manera de classificar les malalties autoimmunitàries sistèmiques en funció de l'òrgan lesionat, independentment de la malaltia de què es tracti. L'administració dels glucocorticoides en les seves diferents formes farmacològiques i de posologia representa la pedra angular en el tractament d'aquestes malalties. De vegades, una resposta clínica espectacular a les poques hores de la seva administració amb desaparició dels símptomes contribueix a la confirmació diagnòstica —diagnòstic *ex juvantibus*—, com és el cas de l'arteritis de Horton. A continuació es relata la utilitat d'altres fàrmacs immunodepressors en el control de les manifestacions clíniques de les malalties autoimmunitàries o sistèmiques. Fins a cert punt es pot argumentar, encara que no és sempre cert, que la lesió d'un òrgan, per exemple el pulmó, apunta a una orientació terapèutica similar sense tenir en compte la malaltia de base responsable. Veurem, doncs, que aquesta generalització, bona per simple, no sempre és certa i té algunes excepcions. És cert que per al control de l'afecció articular inflamatòria que cursa en forma d'artritis, la pauta terapèutica podrà variar en funció de la intensitat i persistència dels símptomes però es modificarà poc en funció de la malaltia responsable. Així, l'administració d'antiinflamatoris no esteroides, d'antipalúdics de síntesi com la hidroxicloroquina o de metotrexat en pautes de cap de setmana amb rescat mitjançant àcid fòlic permetrà el control dels símptomes articulars típics de l'artritis reumatoide. Aquesta pauta terapèutica també és efectiva en el cas de l'artropatia inflamatòria, les manifestacions articulars o inflamatòries del lupus, o les que apareixen amb més protagonisme en els pacients amb miopatia inflamatòria i anticossos antisintetasa, ja que també responen a la mateixa pauta terapèutica, és a dir, són fàrmacs efectius per al control de la simptomatologia articular inflamatòria sigui quina sigui la malaltia responsable.

Amb les manifestacions cutànies de les malalties sistèmiques passa una cosa semblant. L'exantema cutani en vespertiliònid del lupus o les lesions cutànies en heliotropi de la dermatomiositis responen també a l'administració d'antipalúdics; en casos resistents, quan l'administració de glucocorticoides o altres immunodepressors més potents no resolen el quadre, és justificat l'ús de talidomida amb les corresponents precaucions a l'hora d'administrar-la.

Quan l'òrgan afectat és el ronyó, a més del tractament amb glucocorticoides a dosis plenes, l'ús de ciclofosfamida administrada per via oral o en polsos mensuals ha demostrat que és eficaç. I això és així tant en les vasculitis sistèmiques, com en la malaltia de Wegener o la poliarteritis microscòpica o com en la nefropatia lúpica proliferativa difusa tipus IV. No és infreqüent que l'experiència adquirida en el tractament d'altres òrgans afectats possibiliti estudis inicials de les mateixes pautes terapèutiques per a tractament d'altres manifestacions clíniques, amb èxit o no. És el cas del pulmó en l'esclerodèrmia, en què es va adaptar la pauta terapèutica amb polsos mensuals de ciclofosfamida, ja consolidada en la nefropatia lúpica, al tractament de l'alveolitis pulmonar, que amb freqüència acompanya l'esclerosi sistèmica, i es van obtenir bons resultats en demostrar que era útil en l'aparició de fibrosi pulmonar. Posteriorment, aquesta mateixa pauta s'ha aplicat a l'afecció pulmonar que acompanya la dermatomiositis o polimiositis, amb resultats també favorables. Una altra situació similar fa referència a la hipertensió pulmonar que apareix en l'esclerodèrmia o la malaltia mixta del teixit connectiu, o amb menor freqüència en el lupus, en la síndrome de Sjögren primària o en les miositis inflamatòries. El tractament amb antagonistes de l'endotelina com el bosentan o el sixtasentan i els inhibidors de la fosfodiesterasa com el sildenafil ha demostrat una millora dels símptomes i del pronòstic en la hipertensió pulmonar primària i, per analogia, en les malalties autoimmunitàries sistèmiques que cursen amb aquesta greu complicació. L'aparició de nous fàrmacs immunodepressors al mercat farmacològic, com el tacròlimus, el micofenolat de mofetil o els agents biològics com el rituximab o els anti-TNF, ha possibilitat la seva aplicació en algunes malalties o manifestacions clíniques —anti-TNF en l'artritis reumatoide, micofenolat de mofetil en la nefropatia lúpica o tacròlimus en la pneumopatia intersticial de les miositis— i han permès que s'adquireixi prou experiència per a intentar-ne la utilització en aplicacions clinicoterapèutiques no provades i valorar-ne posteriorment el benefici. Així, el micofenolat de mofetil es comença a utilitzar en miositis refractàries i en afectació pulmonar intersticial en l'esclerodèrmia, i els agents biològics en manifestacions greus de qualsevol de les malalties del grup. Altres formes de tractament, com l'administració d'immunoglobulines per via parenteral mensualment en cicles de sis mesos, han demostrat la seva utilitat de manera contrastada en les miopaties inflamatòries i en el tractament d'algunes citopènies com la plaquetopènia o anèmia hemolítica autoimmunitària. La seva utilització, tanmateix, és testimonial

en altres manifestacions de tipus vasculític o en l'afecció d'altres òrgans com el pulmó, el ronyó o el sistema articular.

3. FORMES DE PRESENTACIÓ CLÍNICA

La forma clínica de presentar-se d'aquestes malalties és molt variada. La presència de manifestacions clíniques en diferents òrgans i sistemes aparentment no relacionats entre si, com una multineuritis i una inflamació articular, suggereixen el diagnòstic de malaltia sistèmica. A continuació, es detallen les principals manifestacions clíniques a partir de les quals podem reconèixer les malalties d'aquest grup.

— *Febre i síndrome constitucional*: l'elevació de la temperatura axil·lar per sobre de 37 °C es reconeix com a febre, i aquesta és una de les manifestacions característiques de les malalties sistèmiques, si bé inespecífica, ja que les infeccions i el càncer també poden presentar-se d'aquesta manera. Qualsevol de les malalties referenciades anteriorment pot cursar amb febrícula, és a dir, febre per sota de 38 °C, per bé que en menor freqüència la febre pot ser per sobre de 38 °C, i en ocasions fins i tot arriba a 39-40 °C, expressió de l'activació de la cascada de la inflamació vehiculada fonamentalment per les citocines, i molt concretament per la interleucina 1 (IL-1) i la interleucina 2 (IL-2).

Si bé és cert que qualsevol de les malalties sistèmiques pot cursar amb febre elevada —el lupus o la dermatomiositis es poden presentar perfectament d'aquesta manera—, són sobretot les vasculitis les que ho fan amb més freqüència, i, entre aquestes, l'arteritis de cèl·lules gegants de Horton i la poliarteritis nodosa clàssica són les més característiques. Els estudis clàssics sobre l'etiologia de la febre d'origen desconegut, és a dir, aquella de més de tres setmanes de durada en la qual no s'ha arribat a un diagnòstic després d'una setmana d'ingrés hospitalari i de realitzar les proves complementàries pertinents, inclouen aquestes dues entitats com les més freqüents dins del grup de les malalties sistèmiques. Això es pot deure al fet que per a arribar a un diagnòstic calen proves cruentos o biòpsies, que es posposen al màxim. Davant d'un pacient gran, de més de seixanta anys, que presentí una síndrome febril prolongada i sense focalització infecciosa, sobretot si cursa amb reactants de fase aguda, s'haurà de sospitar una vasculitis de Horton. De vegades la presència de febre va acompanyada d'una síndrome constitucional, amb pèrdua de pes, disminució de la gana i astènia intensa. Tot això fa que aquestes entitats entrin en el diagnòstic diferencial dels processos infecciosos crònics i el càncer.

Un dels problemes que amb freqüència se li planteja al metge davant d'un pacient amb febre i sense focalització aparent és quina deu ser-ne la causa. Una bona anamnesi —focus de sèpsia, presència de calfreds— i una exploració física meti-

culosa —petèquies, signes meningis, bufos cardíacs, etc.— ajudarà sens dubte en l'orientació diagnòstica. La utilització complementària d'unes proves de laboratori senzilles, com són el valor de la proteïna C reactiva i de la procalcitonina sèrica, poden ajudar en el diagnòstic diferencial entre la febre atribuïda a una malaltia sistèmica o la febre sèptica, cosa que fa que l'actitud terapèutica sigui diferent en cada cas.

— *Afecció articular*: l'afecció articular inflamatòria o artritis cursa amb els clàssics signes de Cels en l'articulació afectada: dolor, tumor, rubor, calor i impotència funcional, i sempre té valor semiològic, al contrari que les artràlgies, símptoma menys específic de malaltia. En funció del nombre d'articulacions —monoartritis inflamades, oligoartritis i poliartritis—, de la seqüència temporal de la inflamació —migratòria, additiva, esporàdica— i del tipus i mida de les articulacions afectades es pot sospitar quina malaltia n'és responsable. Per exemple, davant d'una dona jove que presenta un quadre de poliartritis que afecta les articulacions metacarpofalàngiques, les interfalàngiques proximals i del carp —és a dir, de mida petita i mitjana— de forma simètrica, se suggerirà el diagnòstic d'artritis reumatoide, encara que el lupus i la miositis inflamatòria amb anticossos antisintetasa poden debutar de manera similar. Aquestes manifestacions seran, al contrari, menys freqüents en l'esclerodèrmia o les vasculitis, encara que també es poden presentar d'aquesta manera. Les estructures cartilaginoses dels apèndixs facials s'afecten típicament en la policondritis recidivant i s'identifiquen per la lesió del pavelló auricular del lòbul de l'orella i pel clàssic nas de sella (*nariz en silla de montar*), que també pot aparèixer en algunes vasculitis, com la malaltia de Wegener.

— *Debilitat muscular i miàlgies*: és molt important saber diferenciar entre miàlgies i debilitat muscular. La presència de dolor muscular o miàlgies en general ajuda poc en el diagnòstic, ja que es considera un signe poc específic, que moltes vegades coexisteix amb la presència de poliartràlgies i astènia. En aquests casos, és poc probable el diagnòstic d'una malaltia sistèmica. Es considera l'existència de miàlgies quan determinats grups musculars són dolorosos a la pressió manual o bé espontàniament, i en qualsevol cas no són acompanyats de debilitat muscular, encara que pugui semblar-ho per la impotència funcional del moviment a causa del dolor. Aquesta diferenciació per anamnesi i exploració física és molt important per a centrar-ne el diagnòstic. Únicament en el context adequat, les miàlgies apunten a una malaltia sistèmica. La presència de dolor a les masses musculars de la cintura escapular i pelviana, que dificulten les accions d'aixecar-se d'una cadira, pujar escales o pentinar-se, sense pèrdua de força muscular, en un pacient gran i amb reactants de fase aguda, orienta el diagnòstic de polimiàlgia reumàtica, entitat sense un substrat patològic propi que típicament acompanya l'arteritis de

Horton, però que pot constituir una entitat pròpia per si sola o, més rarament, representar una síndrome paraneoplàstica. És, per tant, un diagnòstic d'exclusió, i així cal considerar-lo. Una altra situació clínica en la qual les miàlgies poden contribuir a orientar la malaltia del pacient és quan apareixen a la zona posterior de les cames, en els bessons, en un context de febre, microhematúria i leucocitosi, fet que suggereix l'existència d'una poliarteritis nodosa.

Quant a la debilitat muscular, quan existeix i s'objectiva en les corresponents maniobres de l'exploració física, és característica de la miopatia inflamatòria i sol cursar amb dificultat per a realitzar determinades accions com pujar escales o pentinar-se, però en aquest cas perquè hi falta força. És característica la debilitat de la musculatura flexora del coll i la dificultat del pacient per a estirar-se i aixecar-se sense ajuda de la llitera d'exploració. L'objectivació d'una elevació dels enzims musculars al sèrum —creatina fosfoquinasa i aldolasa—, d'un patró miopàtic en l'estudi electrofisiològic i d'una biòpsia muscular compatible en confirmen el diagnòstic. Les miàlgies en els pacients amb miopatia inflamatòria són infreqüents, encara que possibles.

— *Exantema i altres lesions cutànies*: la pell i els annexos cutanis són estructures sobre les quals es reflecteix la malaltia sistèmica. Algunes són tan característiques que es consideren patognomòniques de la malaltia, com és el cas de l'exantema en heliotropi periorbitari o les pàpules de Gottron que apareixen en la dermatomiositis. La distribució d'aquestes lesions cutànies i la seva morfologia també orienten cap a diferents trastorns; així, l'erupció facial en ales de papallona o en vespertiliònid, que inclou el dors del nas, és propi del lupus eritematós sistèmic, mentre que les lesions hipopigmentades que cursen amb cicatriu i que de vegades apareixen a la cara, però també en altres localitzacions, són més pròpies del lupus discoide o localitzat. Una altra forma de lesió cutània, circinada, que apareix en àrees de fotoexposició com són les mans, la cara i l'escot, és la pròpia del lupus cutani subagut, descrit per Sontheimer, el qual es relaciona amb els anticossos anti-Ro.

La lesió de les capes elàstiques de la pell, probablement d'origen autoimmunitari en pacients amb lupus i també amb anticossos antifosfolipídics, és responsable de l'aparició de zones cutànies laxes, especialment a les flexures del coll i de les articulacions, que reben el nom de *anetodèrma*.

Les capes més profundes de la pell, especialment l'hipoderma, poden afectar-se i donar lloc a la panniculitis, que es manifesta en forma de lesions cutànies nodulars i eritematoses localitzades preferentment en zones declivis i d'extensió —típicament en la zona anterior de les cames— i que són exquisidament doloroses a la pressió. L'eritema nodós o panniculitis septal és molt inespecífic i pot acompanyar qualsevol de les malalties sistèmiques enunciades, però quan l'afecció de

l'hipoderma o teixit cel·lular subcutani ric en greix és lobellat i cursa amb vasculitis, el diagnòstic es limita a la poliarteritis nodosa limitada a la pell o a l'eritema indurat de Bazin, efecte immunoal·lèrgic ocasionat per la presència del *Mycobacterium tuberculosis*.

L'aparició de lesions elementals maculopapulars purpúriques, que es palpen amb el dit (púrpura palpable), és la manifestació clínica de la vasculitis de petit vas i és així que s'ha d'interpretar. Les úlceres cutànies, netes o tòrpides, poden ser l'expressió evolutiva o acompanyant de la púrpura palpable i solen traduir l'existència d'una vasculitis més intensa. La isquèmia cutània deguda a la trombosi de vasos del derma en absència de fenomen inflamatori pot cursar amb lesions cutànies ulcerades i s'ha relacionat amb la presència d'anticossos antifosfolipídics. Quan l'úlcerat és tòrpida i presenta una mala evolució clínica i esdevé crònica és molt dolorosa i no hi ha diagnòstic, per la qual cosa s'ha de sospitar de la piodèrmia gangrenosa, lesió ulcerada de diagnòstic etiològic incert, però que pot acompanyar les malalties sistèmiques i que sol necessitar tractament immunodepressor intens per a aconseguir-ne el control i la curació.

Algunes de les manifestacions clíniques cutànies són generalitzades i extenses i afecten la pell en tota la seva extensió, com en el cas de l'esclerodèrmia difusa, en què modela una fàcies característica —cara d'ocell, microstomia, plecs peribucals, etc.— que permet el reconeixement de la malaltia per si sola. Les lesions isquèmiques, de vegades necròtiques i que cursen amb pèrdua de substància —mossegada de rata— o que necessiten l'amputació de la zona més distal, que algun cop es produeixen de forma espontània i que apareixen als dits, són conseqüència del fenomen de Raynaud —vasospasme digital— que acompanya l'esclerodèrmia i no es veu en pacients amb el fenomen de Raynaud idiopàtic o primari. Entre els annexos cutanis, són fonamentalment les glàndules salivals les que es veuen afectades en el context d'una síndrome de Sjögren primària o secundària, que pot cursar amb hipertròfia evident d'aquestes glàndules, especialment les paròtides, que en aquests casos, i quan és unilateral, basen el diagnòstic de transformació limfomatoso, complicació infreqüent però ben documentada en els pacients amb síndrome de Sjögren primària.

— *Manifestacions neurològiques*: encara que qualsevol estructura del sistema nerviós central o perifèric pot formar part de les manifestacions clíniques d'aquest grup de malalties, unes són més característiques que d'altres. La multineuritis és característica de les vasculitis com a grup, però també pot aparèixer acompanyant el lupus, l'esclerodèrmia o la síndrome de Sjögren primària. En aquesta última entitat, l'afecció neurològica adquireix un protagonisme especial, ja que, a més de la multineuritis per inflamació dels *vasa nervorum*, es pot produir la lesió d'estructures ganglionars nervioses en forma de ganglioneuritis. El gangli nerviós

afectat pot ser el gangli raquidi, que posteriorment dóna lloc a una lesió de la banya posterior i a la presència de manifestacions doloroses en forma de neuràlgia metamèrica; pot ser el gangli de Gasser, que ocasiona una neuropatia sensitiva a la zona del nervi trigemin que cursa amb disestèsies cutànies i risc de lesió corneal, o pot afectar els ganglis del sistema nerviós autònom, que produeixen manifestacions clíniques disautonòmiques com la pupil·lotonia d'Adie. Alguns autors opinen que l'afectació glandular responsable de la síndrome de sequedat bucal i ocular que caracteritza la síndrome de Sjögren no és només conseqüència de la infiltració i la destrucció autoimmunitària glandular, sinó que també hi ha un component de disautonomia que implica la capacitat de secreció d'aquestes glàndules exocrines. De vegades, el protagonisme de l'afectació del sistema nerviós perifèric és tan predominant que els pacients consulten per símptomes relacionats amb la polineuropatia, que típicament és una polineuropatia atàxica greu, i s'arriba al diagnòstic de síndrome de Sjögren posteriorment.

Entre els parells cranials, el que es lesiona més típicament és el cinquè parell o nervi trigemin, i és característic de la malaltia mixta del teixit connectiu i de l'esclerodèrmia. En aquest últim cas, sembla que en fases inicials de la malaltia, quan es produeix un fenomen generalitzat d'edema cutani, aquest també es deu produir en l'àmbit del cinquè parell i genera un conflicte d'espai i, per tant, una neuropatia del trigemin.

D'altra banda, en la síndrome de Sjögren primària i en la síndrome per anticossos antifosfolipídics s'han descrit manifestacions clíniques en relació amb la presència de plaques de desmielinització del sistema nerviós central i de la medulla espinal, que són indistingibles de l'esclerosi múltiple, la qual cosa cal tenir en compte en el diagnòstic diferencial d'aquesta malaltia. En el transcurs d'aquestes malalties, o fins i tot a l'inici, no és infreqüent trobar petites lesions cerebrals disseminades, amb focus de desmielinització, de vegades catalogades com a vasculitis. El significat clínic d'aquestes troballes no és ben conegut, i es recomana una actitud prudent des del punt de vista de la confirmació diagnòstica i terapèutica. Aquestes troballes s'han de diferenciar de les vasculitis sistèmiques que afecten el sistema nerviós central o les vasculitis primàries del sistema nerviós central; en aquests casos, calen estudis diagnòstics més agressius que inclouen l'arteriografia i, si és necessària, la biòpsia estereoatàxica cerebral. De vegades és difícil diferenciar entre vasculitis cerebral i la presència d'una leucoencefalopatia posterior reversible secundària deguda a un augment de la pressió arterial en el context d'una insuficiència renal. Les troballes de la ressonància magnètica cerebral i la reversibilitat del quadre ajuden a fer-ne el diagnòstic.

L'aparició de qualsevol focalització neurològica secundària en lesions trombotiques del sistema arterial cerebral pot ser expressió d'una vasculitis sistèmica o de la síndrome per anticossos antifosfolipídics.

La cefalea, símptoma molt freqüent en la població general, adquireix un protagonisme especial en algunes malalties. En l'arteritis de Horton és característica la presència d'una cefalea holocranial intensa com mai abans no havia patit el pacient, que cursa amb hiperestèsia del cuir cabellut o amb signes d'isquèmia acompanyants com ara la diplopia, la claudicació mandibular a la masticació o l'amaurosi fugaç. Anomalies analítiques com la presència de colèstasi dissociada, hiper-alfa 2 o elevació de reactants de fase aguda com la velocitat de sedimentació globular o el fibrinogen, així com la resposta espectacular a l'administració de glucocorticoides, donen suport al diagnòstic, que es confirma en l'objectivació d'infiltrats inflamatoris característics i destrucció de la làmina elàstica interna en la biòpsia de l'artèria temporal. La migranya vascular, la corea, l'epilèpsia i la calcificació dels ganglis basals són complicacions conegudes, especialment del lupus i dels anticossos antifosfolipídics que l'acompanyen o que formen part de la síndrome primària. També les trombosis de sins venosos que de vegades presenten pacients amb malaltia de Behçet o amb anticossos antifosfolipídics poden cursar amb cefalea i papilledema. La inflamació crònica dels meninges en forma de paquimeningitis amb lesió dels parells cranials de la base del crani pot ser una manifestació de la granulomatosi de Wegener. Finalment, la meningoencefalitis asèptica recurrent, el pseudotumor cerebral que cursa amb ventricles cerebrals petits i edema papil·lar, i la presència de signes piramidals o atàxia són característics, encara que afortunadament infreqüents, en la malaltia de Behçet, i constitueixen allò que es denomina el *neurobehçet*.

— *Afecció de l'aparell digestiu*: les aftes bucals, doloroses i amb pèrdua de substància, són freqüents en la població general —aftosi recidivant benigna—, però també constitueixen, en el context adequat, una de les manifestacions típiques de les malalties autoimmunitàries sistèmiques. Així, no és infreqüent que formin part de l'acompanyament simptomàtic del lupus o de les vasculitis com a grup. La coexistència d'aftes genitals suggereix amb força el diagnòstic de malaltia de Behçet.

La disfàgia o dificultat per al pas del bol alimentari és també un símptoma prevalent en algunes malalties del grup, si bé la seva base fisiopatològica de vegades és diferent. La disfàgia que apareix en pacients amb miopatia inflamatòria es deu a l'afectació de la musculatura estriada faríngia, responsable de l'inici de la deglució, i és per tant una disfàgia alta. Al contrari, la que apareix en l'esclerodèrmia o la malaltia mixta del teixit connectiu és ocasionada per l'alteració de la musculatura llisa pròpia de la paret muscular esofàgica, i cursa amb atonia muscular i megaesòfag i es manifesta típicament com una disfàgia baixa. En tots els casos és necessari un estudi morfològic del tub digestiu mitjançant farinetes baritades o endoscòpia per a descartar una patologia orgànica, així com la pràctica d'una manometria esofàgica per tal de filiar aquesta alteració.

La pseudoobstrucció intestinal es produeix per lesió vasculítica, fibròtica o de la capa muscular de la paret del tub digestiu i és responsable d'un retard en el trànsit intestinal que pot cursar, a més, amb sobrecreixement bacterià afegit. Aquest trastorn es pot observar en pacients amb lupus, esclerodèrmia i miositis, i de vegades va acompanyat d'atonía vesical, hidronefrosi i dilatació de la via biliar per afectació de la musculatura llisa d'aquestes estructures anatòmiques. La coexistència d'una malaltia celíaca s'haurà de descartar mitjançant l'estudi serològic corresponent i la determinació dels anticossos antigliadina i antitransglutamina-sa. La presència d'aire lliure a la cavitat abdominal o pneumoperitoneu no sempre tradueix l'existència d'una perforació intestinal, sinó que hi ha vegades que forma part de la pneumatosi quística intestinal, conseqüència del pas d'aire al peritoneu per microalteració de la integritat de la paret intestinal. És un trastorn benigne que s'ha de monitorar i que no necessita intervenció quirúrgica.

Finalment, el dolor abdominal o abdomen agut no quirúrgic amb rectorràgies o sense pot ser l'expressió d'una vasculitis intestinal tipus poliarteritis nodosa o púrpura anafilactoide de Schönlein-Henoch. Una altra causa de dolor abdominal, localitzat a l'hipocondri i que cursa amb signes d'insuficiència hepatocel·lular, pot ser deguda a la trombosi de les venes suprahepàtiques o síndrome de Budd-Chiari en relació amb la presència d'anticossos antifosfolipídics que acompanyen el lupus o formen part de la síndrome primària. La síndrome de Sjögren que afecta les glàndules exocrines de l'economia també pot fer-ho en les glàndules responsables de la secreció biliopancreàtica i és una causa coneguda de pancreatitis recidivant.

— *Dispnea*: la sensació subjectiva de falta d'aire es pot vincular a diversos trastorns. En primer lloc, l'afectació diafragmàtica en pacients amb miositis inflamatòria amb la corresponent insuficiència ventilatòria o amb lupus dona lloc al que es coneix com a «pulmó encongít» a causa de l'existència d'un procés inflamatori diafragmàtic que va acompanyat de dolor pleurític i taquipnea superficial, i que representa un primer mecanisme patològic de dispnea. Un cop més, és important separar la dispnea per insuficiència respiratòria de la dispnea per dolor a la respiració, la qual, en aquest últim supòsit, es pot deure a una inflamació de la pleura o del pericardi en el context d'una serositis lúpica o d'una embòlia pulmonar com a primera manifestació d'una síndrome per anticossos antifosfolipídics.

L'asma bronquial o broncospasme intens caracteritza la vasculitis granulomatosa al·lèrgica de Churg-Strauss i és causa de dispnea.

L'afectació pulmonar intersticial, que acompanya malalties com l'esclerodèrmia, la malaltia mixta del teixit connectiu o les miositis inflamatòries que presenten el marcador anti-Jo-1 —anticòs antisintetasa—, és una manifestació que va

acompanyada de dispnea. La tomografia computada (TC) pulmonar d'alta resolució, l'estudi del funcionalisme respiratori que inclou l'estudi de volums i de la difusió del CO₂, de vegades, la fibrobroncoscòpia amb rentat broncoalveolar són exploracions que ens ajuden a monitorar l'evolució i la resposta al tractament d'aquestes manifestacions, que, quan evolucionen desfavorablement, poden acabar requerint el trasplantament de pulmó.

La dispnea d'origen cardiològic és menys freqüent, però pot aparèixer en casos de valvulopaties greus en pacients amb lupus o amb síndrome per anticossos antifosfolípídics. La capillaritis alveolar o edema agut de pulmó no cardiogènic també és una complicació rara i greu dels anticossos antifosfolípídics. Encara que està descrita en la bibliografia mèdica, la miocarditis com a forma de debut o en el transcurs d'un lupus o en miositis és extraordinàriament infreqüent, i en aquest últim cas s'ha descrit fonamentalment en pacients de raça negra i amb anticossos antipàrticula de reconeixement de senyal (anti-SRP), encara que hi ha estudis recents que qüestionen aquesta associació. Finalment, l'embús cardíac secundari a una pericarditis és una manifestació coneguda en pacients amb esclerodèrmia i també amb lupus eritematós sistèmic. En aquests casos, l'anamnesi i una exploració física acurada i encaminada a la recerca de signes d'embús pericardíac, així com la realització d'un ecocardiograma, en permetran el diagnòstic.

L'origen de la dispnea no és sempre cardiològic o respiratori: una anèmia hemolítica intensa autoimmunitària o no en pacients amb lupus eritematós sistèmic pot ser la manifestació subjacent a la dispnea del pacient.

— *Manifestacions renals*: el ronyó, òrgan de l'economia extraordinàriament vascularitzat per la seva funció fisiològica de depuració d'impureses sanguínies, és, al costat de la pell i el sistema articular, una de les estructures que sofreixen alteracions immunològiques, inflamatòries o vasculars amb més freqüència en aquest grup de malalties.

La forma de presentació pot ser variada. De vegades la presència d'edema facial i d'edema en membres inferiors amb signe de la fòvea persistent fa pensar en l'existència d'una síndrome nefròtica. Les troballes analítiques en sang —hipoalbuminèmia, colesterol elevat— i orina —proteïnúria superior a 3 g en orina de 24 h— en confirmen o no l'existència. La síndrome nefròtica pot ser l'única manifestació renal d'un lupus, en les seves formes de glomerulonefritis membranosa o de canvis mínims, pot ser conseqüència de l'administració d'alguns fàrmacs —D-penicil·lamina— o ser l'esdeveniment final i residual d'una inflamació glomerular prèvia o glomerulosclerosi. Aquesta síndrome nefròtica residual també apareix de forma secundària en les vasculitis renals, anys després del tractament i com a expressió d'una esclerosi glomerular residual. La trombosi de la vena renal que acompanya el lupus o la síndrome per anticossos antifosfo-

lipídics contribueix —de vegades és l'únic responsable— a l'aparició d'una síndrome nefròtica.

La presència d'un sediment actiu, amb microhematúria i cilindres hemàtics i proteïnúria, obliga a una millor caracterització de la funció del ronyó, especialment en pacients amb lupus o amb vasculitis sistèmica. La biòpsia renal és el patró de referència per a l'estudi d'aquestes glomerulonefritis, encara que cal tenir en compte que és un procediment invasiu. La insuficiència renal aguda, amb deteriorament progressiu en hores o dies de la funció renal, que aquí es determina a partir del valor de creatinina sèrica, obliga a la pràctica immediata d'una biòpsia renal, que, en la majoria de les ocasions, revela una lesió glomerular activa amb formació de mitges llunes, troballa patològica que tradueix una destrucció progressiva del glomèrul i que obliga a implementar un tractament immunodepressor amb glucocorticoides i ciclofosfamida sense perdre temps.

Formant part de la diàtesi trombòtica pròpia que caracteritza la síndrome per anticossos antifosfolipídics primària es pot produir una trombosi glomerular, és a dir, del feix capil·lar del glomèrul, que cursa amb insuficiència renal discreta i hipertensió arterial. El sistema tubular renal també es pot veure afectat, especialment en els pacients amb síndrome de Sjögren, i afavorir l'aparició de trastorns de l'equilibri àcid-base que cal reconèixer i corregir.

— *Trombosi vascular*: les manifestacions isquèmiques que poden presentar els pacients amb malalties sistèmiques autoimmunitàries es deuen a la lesió inflamatòria de les vasculitis —infarts renals, cerebrals, musculars, etc.— o a la presència de trombosi. Aquesta manifestació és la principal en els pacients amb síndrome antifosfolipídica primària. La trombosi placentària i la corresponent pèrdua fetal; la trombosi venosa, que pot cursar amb trombosi venosa profunda en membres inferiors, i la seva corresponent embòlia pulmonar, amb la possibilitat de desenvolupar una hipertensió pulmonar per angiopatia plexiforme secundària a embòlies pulmonars repetides, i la trombosi arterial, en general amb molta més repercussió funcional, com en l'ictus, demència multiinfàrtica o trombosi arterial de membres, són les manifestacions que es recullen en relació amb aquesta síndrome. Quan la trombosi arterial i venosa constitueix una autèntica diàtesi trombòtica que cursa amb un fracàs multiorgànic es parla de *síndrome antifosfolipídica catastròfica*.

4. ALTERACIONS ANALÍTIQUES I EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

Davant de la sospita diagnòstica d'una malaltia autoimmunitària sistèmica disposem d'algunes exploracions analítiques o d'altres de no analítiques que ens permeten confirmar o descartar raonablement la nostra sospita diagnòstica.

— *Perfil hematològic*: la determinació dels paràmetres d'hematimetria sanguínia ens ajuda a orientar en alguns casos el pacient portador d'aquestes malalties. Així, la presència de citopènies obliga a un estudi més meticulós d'aquestes, per la qual cosa de vegades és necessari l'estudi de la presència d'anticossos davant aquestes poblacions cel·lulars. La leucopènia i la trombocitopènia, de vegades al costat de la presència d'anèmia, afavoreixen el diagnòstic de lupus o de síndrome de Sjögren primària, sempre que descartem que les causi un segrest esplènic —hipersplenisme— o una toxicitat farmacològica com a conseqüència de l'ús de fàrmacs immunodepressors utilitzats per al control de la malaltia. Davant de la presència d'una anèmia, és molt important aclarir si estem o no davant d'una síndrome hemolítica. La presència de valors de lactodeshidrogenasa elevats, l'augment en la xifra de reticulòcits i un volum corpuscular augmentat, junt amb una hiperbilirubinèmia indirecta discreta, obliga a fer l'estudi immunològic mitjançant la prova de Coombs, que confirmarà la naturalesa immunològica de l'anèmia. Tanmateix, hi ha vegades que podrem trobar una síndrome d'anèmia hemolítica no immunològica, tal com succeeix en els casos de síndrome hemofagocítica o en els de síndrome d'activació macrofàgica, que pot acompanyar algunes d'aquestes malalties o les seves complicacions.

L'estudi de la coagulació aporta informació sobre el temps de tromboplastina parcial activada: la seva prolongació en més de deu segons respecte al control posa de manifest l'existència d'un anticoagulant lúpic, paràmetre de la coagulació que identifica alguns dels pacients amb síndrome per anticossos antifosfolipídics.

— *Perfil bioquímic*: altres paràmetres de l'estudi analític convencional ens poden ajudar, sens dubte, en el diagnòstic d'aquestes malalties. Així, la presència d'hipergammaglobulinèmia és característica de la síndrome de Sjögren primària o de la malaltia mixta del teixit connectiu; l'elevació de les transaminases pot traduir l'alteració hepàtica de naturalesa autoimmunitària o no acompanyant, però també pot ser d'origen muscular, per la qual cosa llavors necessitem la confirmació mitjançant la determinació de la creatina fosfoquinasa i de l'aldolasa. L'estudi del complement sèric permet avaluar l'existència d'hipocomplementèmia, paràmetre d'activitat sèrica en el lupus i les vasculitis.

— *Perfil immunològic*: finalment, l'estudi immunològic específic mitjançant la determinació dels diferents autoanticossos ressenyats anteriorment ens permet filiar amb més precisió aquestes malalties. Es porta a terme un primer cribratge d'autoimmunitat a partir de la determinació dels anticossos antinuclears i dels seus corresponents patrons d'immunofluorescència. En aquest sentit, la presència d'anticossos anti-DNA, detectats per tècniques específiques com *Critidia lucillae*, a nivells elevats és molt característica del lupus, com també ho és la

presència d'anticossos anti-Sm, dirigits contra una part de l'espliceosoma citoplasmàtic. En el lupus els anticossos anti-Sm tenen una especificitat gran però una sensibilitat baixa.

Els anticossos anti-U1-RNP que es dirigeixen també contra la maquinària de síntesi proteica celular són marcadors de la malaltia mixta del teixit connectiu i, per tant, permeten arribar al diagnòstic d'aquesta entitat. Passa el mateix amb els anticossos específics de miositis, com els anticossos antisintetasa, el més conegut dels quals és l'anti-Jo-1, o els anticossos anti-Scl-70 en l'esclerodèrmia difusa o anticentròmer en la forma limitada. Alguns com els anti-PM/Scl representen marcadors de formes de superposició com l'escleromiositis. La presència d'anticossos anti-Ro i anti-La, si bé es poden trobar en malalties com les miopaties inflamatòries, el lupus o la malaltia mixta, són característics de la síndrome de Sjögren primària. Altres autoanticossos com els ANCA en les seves diferents especificitats, proteïnasa 3 (c-ANCA) o mieloperoxidasa (p-ANCA), contribueixen al diagnòstic de vasculitis sistèmiques com la malaltia de Wegener o la poliangiïtis microscòpica. Finalment, davant el pèptid citrullinat, aquests anticossos que s'han descrit permeten identificar precoçment aquells pacients amb poliartritis no filiada, com formes d'inici d'artritis reumatoide, que permeten implementar el tractament antiinflamatori i immunodepressor correcte.

— *Exploracions complementàries:* hi ha nombroses exploracions complementàries que ajuden a fer el diagnòstic i l'avaluació dels pacients amb malalties sistèmiques. Tot seguit en veurem unes quantes. L'estudi mitjançant tècniques d'imatge basades en els ultrasons o en ecografies permet analitzar detalladament la cavitat abdominal i identificar principalment estructures renals i hepàtiques, així com estructures vasculares. Una trombosi de les venes suprahepàtiques en un pacient amb síndrome antifosfolípídica primària o una trombosi de la vena renal com a causa d'una síndrome nefròtica són algunes de les manifestacions que es poden detectar mitjançant una ecografia abdominal. En l'àmbit del sistema vascular, a més del diagnòstic de trombosi venosa al territori femoropopliti conseqüència de l'estat d'hipercoagulabilitat que acompanya la síndrome antifosfolípídica primària, l'estudi de l'artèria temporal de vegades permet identificar un halo periarterial suggestiu d'inflamació arterial que ajuda en el diagnòstic de la vasculitis de Horton. L'ecocardiograma ens ajuda a valorar la funció miocardiàca que de vegades es pot alterar com a conseqüència d'una miocarditis, però també com a conseqüència d'una cardiopatia isquèmica, que és més freqüent en algunes d'aquestes malalties com el lupus; sobretot, però, ens ajuda a valorar l'existència i la gravetat de lesions valvulars, berrugues endocardiàques o trastorns del pericardi com l'embús o la constricció pericardiàca. Aquesta exploració és extremament útil en l'estudi no invasiu de la hipertensió pulmonar.

En el cas de sospita d'ull sec en pacients amb síndrome de Sjögren, la determinació de la secreció lacrimal mitjançant la prova de Schirmer i l'objectivació d'úlceres corneals gràcies a la tinció amb rosa de Bengala ens permetrà objectivar aquestes alteracions i afavorir-ne el diagnòstic.

Altres tècniques d'imatge com la tomografia computada (TC) és molt útil en el diagnòstic de pneumopatia intersticial (TC pulmonar d'alta resolució) o en el diagnòstic d'embòlia pulmonar (angioTC helicoïdal), així com en el diagnòstic diferencial d'altres malalties com ara els processos limfoproliferatius, les infeccions o el càncer. La PET scan o tomografia computada per emissió de positrons marcada amb glucosa F¹⁸ ha demostrat recentment que és útil en el seguiment i l'activitat d'algunes vasculitis de gran vas, i hi ha estudis en curs que aportaran informació respecte a la seva utilitat com a cribratge de neoplàsia en algunes d'aquestes malalties amb potencial comportament paraneoplàstic, com és el cas de la dermatomiositis.

La capil·laroscòpia consisteix en l'observació de la microcirculació del llit unguial i és extremament útil en la categorització de pacients amb fenomen de Raynaud. La presència de zones isquèmiques o megacapil·lars advoca pel diagnòstic d'esclerodèrmia i un estudi normal permet catalogar el pacient com a portador d'un fenomen de Raynaud idiopàtic, primari o benigne.

L'estudi electrofisiològic permet confirmar la sospita diagnòstica de polineuropatia, miopatia o multineuritis, i és una exploració amb una gran rendibilitat diagnòstica i de morbiditat baixa. La manometria esofàgica i intestinal permet filiar determinades alteracions del tub digestiu.

L'estudi de la funció pulmonar mitjançant l'anàlisi de volums, de la força del diafragma i de la difusió del CO, així com la pulsioximetria, gasometria arterial i prova d'esforç a la deambulació (*walking test*), és indispensable per al diagnòstic i monitoratge terapèutic en els casos en què hi ha afectació pulmonar intersticial o de l'artèria pulmonar.

La ressonància magnètica és una altra prova d'imatge especialment útil en l'estudi de malalties sistèmiques que afecten l'encèfal o el seu territori vascular —angioressonància magnètica— i la seva aplicació en el teixit muscular permet identificar en quina de les zones més alterades és més probable que la biòpsia reveli un procés inflamatori. També és útil en el monitoratge de malalties com la fascitis eosinofílica. La utilització d'exploracions complementàries més agressives com l'arteriografia s'ha d'individualitzar, així com l'últim procediment diagnòstic, que sol ser invasiu. La biòpsia muscular quan hi ha sospita de miositis, la biòpsia renal en la insuficiència renal o la síndrome nefròtica i la biòpsia de nervi en casos de multineuritis ens confirmen el diagnòstic definitiu.

5. TRACTAMENT

Hi ha diferents grups farmacològics que han demostrat la seva utilitat terapèutica en les malalties autoimmunitàries sistèmiques. A continuació es descriuen els més importants.

— *Antiinflamatoris no esteroides*: són un grup de fàrmacs molt útils en el tractament simptomàtic dels fenòmens inflamatoris articulars. Actuen a diversos nivells, però el mecanisme d'acció fonamental és la inhibició de les prostaglandines, també denominades *ciclooxigenases*. Si bé la seva potent activitat analgèsica i antiinflamatòria radica en aquest nivell, la majoria dels efectes secundaris també es deuen, fins a cert punt, a la inhibició de les ciclooxigenases. El deteriorament de la funció renal, el mal control de la pressió arterial, la presència d'edemes, les alteracions en la biologia hepàtica i un risc d'hemorràgia intestinal més gran són els seus efectes secundaris principals.

— *Glucocorticoides*: són fàrmacs antiinflamatoris i immunoreguladors i són el grup de referència en el tractament d'aquestes malalties. La majoria de manifestacions clíniques en diferents òrgans i sistemes responen al tractament amb glucocorticoides; el problema principal són els efectes secundaris que apareixen quan es manté el tractament amb dosis altes durant massa temps. El tractament es pot implementar per via oral o parenteral, i de vegades cal l'administració d'una megadosi en un intent de controlar manifestacions greus d'aquestes malalties. El seu mecanisme d'acció és múltiple i no és del tot conegut, però sembla que influeix sobre l'activitat de leucòcits, limfòcits i macròfags, així com sobre els seus senyals d'intercomunicació o interleucines. Els principals efectes secundaris del tractament prolongat amb glucocorticoides inclouen la limfocitopènia i el risc d'infeccions oportunistes i l'osteoporosi amb les seves temibles conseqüències, les fractures. La profilaxi amb cotrimoxazole quan la xifra absoluta de limfòcits és inferior a $1.000/\text{mm}^3$, la pauta de calci i vitamina D i, de vegades, els bifosfonats setmanals minimitzen aquests efectes secundaris. És recomanable l'administració d'un inhibidor de la bomba de protons en aquells casos en què hi ha risc de complicacions ulceroses.

— *Antipalúdics de síntesi*: tenen un efecte antiinflamatori, immunodepressor i immunomodulador. S'administren per via oral i, en general, presenten una bona tolerància. Recentment se'ls atribueix un efecte antitrombòtic i antineoplàstic. S'ha suggerit que la seva principal via d'acció deu ser la interrupció del processament de l'antigen pels macròfags i la seva presentació a la resta de cèl·lules immunitàries. Els més utilitzats són la hidroxicloroquina i la cloroquina, i els seus principals efectes secundaris inclouen manifestacions gastrointestinals ines-

pecífiques, toxicitat retiniana, i toxicitat miocardiaca i muscular. La utilització durant l'embaràs és discutida i s'ha de valorar el risc i el benefici de la seva retirada en cada cas.

— *Immunodepressors*: inclouen fàrmacs alquilants com la *ciclofosfamida*, fàrmac d'eficàcia provada en manifestacions renals greus i neurològiques secundàries en vasculitis o malalties autoimmunitàries sistèmiques. La seva toxicitat no és menyspreable, si bé es tendeix a minimitzar mitjançant l'ús de pautes mensuals en perfusió intravenosa, la utilització de mesna per a disminuir la toxicitat urològica, la cistitis hemorràgica i el risc de càncer de bufeta, o d'agonistes de la LH-RH per tal d'evitar la menopausa precoç per toxicitat ovàrica. Les infeccions i la toxicitat medullar que cursa amb citopènies són alteracions que cal tenir en compte. És un fàrmac teratogen i està clarament contraindicat en l'embaràs. L'*azatioprina* és un profàrmac que es transforma en 6-mercaptopurina i actua com a fals metabòlit inhibint la síntesi de purines i, per tant, interfereix en la síntesi del DNA i de l'ARN. S'ha de tenir en compte l'activitat de l'enzim tiopurina metiltransferasa, que varia en funció del polimorfisme genètic que presenta, el qual regula l'activitat i la toxicitat del fàrmac. En el cas de la pancitopènia, les manifestacions gastrointestinals que inclouen la pancreatitis i l'elevació de les transaminases, cal un control periòdic de l'hemograma. El *metotrexat* és un anàleg de l'àcid fòlic, inhibidor de la síntesi de les purines mitjançant el bloqueig de l'enzim dihidrofolat-reductasa. Tanmateix, sembla que el seu efecte antiinflamatori no radica allà, sinó que depèn de l'acumulació d'adenosina intracel·lular. La toxicitat pulmonar i hepàtica són les seves principals complicacions terapèutiques. És un fàrmac teratogen que també s'usa com a abortiu. Es recomana un lapse d'almenys quatre mesos de suspensió del fàrmac abans de la gestació. Finalment, l'*àcid micofenòlic* o les seves sals —micofenolat de mofetil i micofenolat sòdic— són immunodepressors de recent comercialització que interfereixen la síntesi de les purines, però que, a més, sembla que tenen un efecte pliotròpic sobre altres funcions del sistema immunitari.

— *Immunomoduladors*: els antagonistes de la calcineurina o ciclofilines són proteïnes citoplasmàtiques que inhibeixen l'activació dels gens de diverses interleucines, entre els quals es troben la ciclosporina A i el tacròlimus o FK506. Es consideren fàrmacs immunomoduladors i actuen inhibint la proliferació dels limfòcits T col·laboradors i l'acció de la interleucina 2 (IL-2). El seu efecte secundari principal és la insuficiència renal i la hipertensió arterial, i són dosis dependents. També s'ha descrit un risc més alt de processos limfoproliferatius després de la utilització prolongada.

— *Immunoglobulines*: constituïdes per preparats d'immunoglobulines humanes altament purificades, obtingudes de donants sans. Són especialment útils en el tractament de les miopaties inflamatòries i en la trombocitopènia autoimmunitària greu. S'ha especulat sobre el seu mecanisme d'acció, però sembla que actuen mitjançant el bloqueig funcional del receptor d'Fc del sistema reticuloendotelial fagocític i la supressió dels anticossos antiidiotip. En general són ben tolerades, si bé s'ha descrit algun cas d'insuficiència renal per hiperviscositat i de meningitis asèptica.

— *Plasmafèresi*: tècnica de recanvi plasmàtic indicada en casos en què hi ha immunocomplexos circulant o anticossos patogènics. És útil en casos de pacients amb lupus, amb púrpura trombocitopènica trombòtica acompanyant o amb algun tipus de vasculitis. Hi ha estudis controlats que n'han desestimat la utilització en casos de miositis refractàries.

— *Teràpies biològiques*: inclouen substàncies quimèriques o anticossos monoclonals humans que actuen davant molècules clau de la resposta inflamatòria, com és el factor de necrosi tumoral, o bé bloquegen la resposta immunitària de la cèl·lula B dependent, com en el cas del rituximab. La seva utilitat està ben contrastada en algunes malalties com l'artritis reumatoide, però hi ha poca experiència encara en malalties sistèmiques. Tendeixen a utilitzar-se en casos desesperats com a tractament compassiu.

— *Vasodilatadors*: la utilització d'antagonistes de l'endotelina com el bosentan o el sixtasentan, d'inhibidors de la fosfodiesterasa com el sildenafil i l'administració de prostaglandines inhalades o per via parenteral en bomba (Port-a-Cath) ha millorat la supervivència de la hipertensió pulmonar, complicació de l'esclerodèrmia que representa la primera causa de mortalitat per aquesta malaltia.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- CUXART MELICH, A.; TURAL LLACHER, C. *Esquemas clínico-visuales en enfermedades sistémicas*. Barcelona: Mosby: Doyma, 1994.
- FONT, J.; CERVERA, R.; RAMOS-CASALS, M.; ESPINOSA, G.; JIMÉNEZ, S.; INGELMO, M. *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas*. 2a ed. Barcelona: Menarini, 2004. (Guías Clínicas)
- FONT, J.; KHAMASHTA, M.; VILARDELL, M. [ed.]. *Lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: Menarini, 1996.
- HOCHBERG, M. C.; SILMAN, A. J.; SMOLEN, J. S.; WEINBLATT, M. E.; WEISMAN, M. H. [ed.]. *Rheumatology*. 3a ed. Edimburg: Mosby, 2003.
- JAMES, J. A.; HARLEY, J. B.; SCOFIELD, R. H. «Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome». *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 13, núm. 15 (septembre 2001), p. 370-376.
- JENNETTE, J. C.; FALK, R. J. «Nosology of primary vasculitis». *Current Opinion in Rheumatology*, vol. 19, núm. 1 (gener 2007), p. 10-16.
- KLEMPERER, P.; POLLACK, A. D.; BAEHR, G. «Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma». *JAMA*, vol. 119 (1942), p. 331-332.
- RAMOS CASALS, M.; GARCÍA CARRASCO, M.; ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR, J.; CALVO ALEN, J.; FONT, J. [ed.]. *Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas*. Barcelona: Masson, 2005.
- VILARDELL TARRÉS, M.; SELVA O'CALLAGHAN, A. «Enfermedades sistémicas». A: GARCÍA-CONDE, J.; MERINO SÁNCHEZ, J.; GONZÁLEZ-MACÍAS, J. [ed.]. *Patología general: Semiología clínica y fisiopatología*. 2a ed. Madrid: McGraw-Hill, 2004, p. 197-204.

AQUESTA OBRA HA ESTAT PUBLICADA
L'ANY DEL CENTENARI
DE L'INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS

IECentanys19072007



IECentanys19072007

ISBN 978-84-7283-941-0



9 788472 839410