

RESUMEN PONENCIAS II SIMPOSIO MULTIDISCIPLINAR DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

MESA I. LUPUS

Moderadora: Dra. Yvelise Barrios. *Hospital Universitario de Canarias.*

09.10-09.30 T2T en LES

Dr. José María Pego.

Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Grupo IRIDIS (Investigation in Rheumatology and Immune-Mediated Diseases)-VIGO, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

El Dr. Pego aborda el concepto de la estrategia terapéutica “treat-to-target” (T2T) aplicada al Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Dicha estrategia consiste en establecer un objetivo individualizado relevante, tomar medidas para alcanzarlo, evaluar si se ha logrado y modificar el tratamiento en caso contrario. En el caso del LES se requiere el empleo de escalas como como SLEDAI, que no utiliza parámetros como anticuerpos o complemento, o PGA y para alcanzar la definición de remisión según consensuada según el grupo de trabajo de DORIS en 2021. Además, más recientemente se ha establecido la definición consensuada del estado de baja actividad lúpica (LLDAS) como un objetivo más asequible. En el caso de la nefritis lúpica los objetivos se centran en la reducción de la proteinuria. En el arsenal terapéutico del LES en la actualidad encontramos desde antipalúdicos y tratamiento corticoideo, hasta inmunosupresores y fármacos biológicos. A fin de reducir las dosis de corticoides y a modo de recomendación general, es necesario adecuar los fármacos a las manifestaciones clínicas. El metotrexato puede ser útil en caso de formas articulares y cutáneas mientras que la ciclofosfamida se puede emplear en la afectación al sistema nervioso central. También son especialmente reseñables en la actualidad el belimumab, el anifrumab y la voclosporina, esta última particularmente en las formas proliferativas de nefritis lúpica. Es posible que con el advenimiento de estas y otras nuevas terapias para el LES, la estrategia T2T se convierta en una realidad clínica, pero todavía se necesitan más ensayos que comparen el logro de la remisión mediante LLDAS o DORIS como objetivos en un enfoque T2T respecto a la terapia convencional.

09.30-09.50 **Lupus eritematoso sistémico complejo: ¿Cómo manejarlo?**

Dr. Guillermo Ruiz Irastorza.

Medicina Interna. Hospital Cruces, Bilbao.

El Dr. Ruiz aborda el manejo del lupus eritematoso sistémico difícil a través de la exposición del caso de una paciente de 19 años con LES con vasculitis cutánea y cerebral además de síndrome antifosfolípido asintomático que no había recibido tratamiento. Como puntos clave en la terapia de estos pacientes, se recomienda el tratamiento precoz, haciendo énfasis en el papel de la hidroxicloroquina y la utilidad de los bolos de corticoides. Se recuerda la idoneidad de la suma de tratamientos y no de la sustitución de los mismos, así como de un tratamiento adecuado en la afectación multisistémica. Se repasan los diferentes algoritmos de tratamiento incluyendo el papel de los biológicos. Se destaca la importancia de la vigilancia activa y la sospecha clínica de las posibles manifestaciones como del control de la afectación renal especialmente en situaciones como el embarazo. Las diferencias entre infecciones intercurrentes y exacerbaciones de la patología son escenarios de especial complejidad donde puede tener cabida el uso del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Finalmente se aboga por un trabajo coordinado en equipo e interdisciplinar para el adecuado manejo de los pacientes complejos.



09.50-10.10 Documento de consenso en el tratamiento de nefropatía lúpica

Dr. Manuel Praga.

Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

El Dr. Praga aborda el campo del manejo de la nefropatía lúpica a través del Documento de consenso realizado por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) donde se recoge de manera práctica y resumida la mejor evidencia actual disponible acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con nefritis lúpica, incluyendo casos de situaciones especiales. Se repasan las recomendaciones clínicas actuales donde se establecen unos estándares de remisión parcial y completa basados en la proteinuria, hematuria, albúmina sérica y filtrado glomerular tras el tratamiento. Además, se recomienda un seguimiento de por vida dada la posibilidad de recaída. Se expone el algoritmo de tratamiento vigente con unos objetivos terapéuticos estipulados por tiempo desde el tratamiento que se adecúan a la fase de la enfermedad tanto en la fase inicial como en el mantenimiento. Dada la importancia en estos objetivos para la valoración del éxito terapéutico, se exponen diferentes condiciones modificadoras a considerar por su influencia en los mismos como es el caso de los cambios de peso en la proteinuria. El algoritmo del tratamiento inicial tiene como base el tratamiento con hidroxicloroquina y corticoides y, según el estadio clínico e histológico una doble o triple terapia con otros inmunosupresores. El tratamiento de mantenimiento trata de alcanzar la remisión clínica inmunológica manteniendo bajo riesgo de infección y efectos adversos. De cara a sospechar una recaída aconseja la vigilancia de proteinuria, hematuria y función renal y el reinicio del tratamiento de inducción si esta se confirma. En caso de nefritis lúpica resistente o refractaria se puede considerar el uso de fármacos como obinutuzumab, daratumumab o bortezomid, la inclusión del paciente en un ensayo clínico o su derivación a un centro de referencia.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.

MESA VIII. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Moderadores: Dra. Laura Martínez Martínez. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Dr. Agustín Albillos. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

09.00-09.20 Papel del TIF-1γ en la relación entre autoinmunidad y cáncer en la dermatomiositis

Dra. Anais Mariscal.

Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Los anticuerpos anti-TIF-1γ se presentan de manera frecuente, aunque variable según la técnica, en los pacientes con dermatomiositis (DM) (14-33%). Permiten detectar a un grupo con alta probabilidad de desarrollar cáncer con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 89%, y así realizar las pruebas de cribado y seguimiento pertinentes. La detección de anticuerpos de subclase IgG2 es de utilidad como marcador de alto riesgo de cáncer y de mayor mortalidad. Algunos datos apoyan el carácter paraneoplásico de la DM asociada a estos anticuerpos como la presencia aumentada de TIF-1γ en tumores, músculo y piel de pacientes con DM o la existencia mutaciones en el gen del TIF-1γ en neoplasias de estos pacientes. Sin embargo, un 16-32% de pacientes con DM anti-TIF-1γ no desarrollan cáncer, y no se ha podido establecer si en estos pacientes el tumor ha sido eliminado por el sistema inmune o el mecanismo subyacente diferente. Algunos trabajos recientes identifican la presencia de anti-CCAR1 con mayor frecuencia en los pacientes sin cáncer asociado o en los que este se presenta de manera tardía o en un estadio temprano. También se ha apuntado la asociación de anti-sp4 con menor proporción de neoplasia asociada.



09.20-09.40 **Relación entre histología y terapéutica en las miopatías inflamatorias**

Dr. Sergio Prieto.

Medicina Interna. Hospital Clínic, Barcelona.

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades con distribución global y de causa desconocida que debutan generalmente sobre la cuarta década y afectan a múltiples órganos y tejidos. Existen fenotipos clásicos como como la dermatomiositis, la polimiositis, la miositis por cuerpos de inclusión y la miopatía necrosante inmunomediada y fenotipos no clásicos como el síndrome antisintetasa, las miopatías overlap asociadas a otras enfermedades, la DM asociada a MDA5 y la miositis asociada a cáncer. Aunque en los últimos criterios de EULAR se puede llegar a un diagnóstico sin información histológica, esta va a ser clave en aspectos como asegurar el subtipo histológico, lo cual es de especial relevancia en casos de refractariedad. Para obtener un adecuado diagnóstico histológico es necesaria además una muestra idónea, no siempre disponible. Por su parte, los autoanticuerpos permiten tanto la diferenciación respecto a otras entidades, como ayudan a predecir la evolución, posibles afectaciones orgánicas y probabilidad de asociación con cáncer. Las manifestaciones sistémicas finalmente nos guían para completar el diagnóstico. El Dr. Prieto repasa las herramientas actuales y los últimos algoritmos terapéuticos actualizados según el diagnóstico incluyendo situaciones especiales recomendando siempre un individualizado y estratificado. Se destacan las nuevas miositis emergentes tras la terapia con inhibidores de checkpoint por su gravedad, histología característica y afectación cardíaca.

09.40-10.00 **Fenotipos y endotipos cutáneos de las miopatías inflamatorias idiopáticas**

Dr. Agustín España Dermatología.

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

El fenotipo se considera cualquier característica y rasgo observable de una enfermedad como su morfología, el desarrollo las propiedades bioquímicas o fisiológicas y el comportamiento. El endotipo es el subtipo de una condición que se define por un mecanismo funcional o fisiopatológico. Los autoanticuerpos, entre los que diferenciamos anticuerpos específicos de DM y anticuerpos asociados que también se relacionan principalmente con conectivopatías, se relacionan con distintos fenotipos. Teniendo en cuenta esto, de manera genérica podríamos distinguir tres grandes grupos dentro de la enfermedad asociados a diferentes anticuerpos: un grupo con mayor afectación muscular, un grupo intermedio donde encontraríamos la DM clásica y un grupo con una clínica más variada. Si analizamos las asociaciones individuales, la miositis asociada a MDA5 es descrita como una dermatomiositis amioipática en la mitad de los casos, con especial afectación pulmonar y articular, úlceras vasculares y lesiones características en palmas de manos. El síndrome antisintetasa tiene poca afectación cutánea, mayor clínica sistémica y característicamente puede presentar manos de mecánico. Los anticuerpos anti-TIF-1γ se asocian a una afectación cutánea extensa de color rojo intenso, poca afectación pulmonar y a tumores. Las formas con SAE se han relacionado con afectación cutánea y afectación muscular progresiva. Las formas asociadas a MI2 tienen afectación cutánea y mioipática pero poca afectación pulmonar. También se han visto asociaciones de las imágenes histológicas o manifestaciones concretas como la calcinosis o disfagia con distintos autoanticuerpos. Recientemente se están comenzando a describir clusters dentro de los grupos asociados a un mismo anticuerpo. Ahondando en los mecanismos fisiopatológicos, algunos trabajos han identificado diferencias en los niveles de citoquinas proinflamatorias así como en la firma del interferón entre los diferentes grupos de pacientes según su anticuerpo y en los clusters dentro del mismo.

Resumen realizado por: Marta Aguilar Criado, Residente del Hospital Universitario de Badajoz.



Sarcoidosis hepática y su diagnóstico diferencial con otras enfermedades inmunomediadas hepáticas

Dra. Carlota Londoño.

Digestivo. Hospital Clinic, Barcelona.

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica inflamatoria que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes. Se desencadena por la exposición a un antígeno desconocido (agente infeccioso, polvos inorgánicos inhalados, autoantígenos) en individuos genéticamente predispuestos. La activación anormal de macrófagos a través de la vía mTOR provoca su transformación a células epitelioides. Las citoquinas liberadas por macrófagos y células dendríticas inducen la diferenciación de linfocitos T en Th1, Th17 y Th17.1. La activación continuada junto con una respuesta defectuosa de los Treg contribuyen a la formación de granulomas.

La afectación hepática está presente en un 11-80% de los pacientes con sarcoidosis y la mayoría son asintomáticos. Se pueden observar colestasis extrahepáticas por obstrucción de la vía biliar debido a adenopatías en el hilio hepático o intrahepáticas por granulomas localizados preferentemente en los espacios portales. El bloqueo o compresión de los sinusoides hepáticos debido a los granulomas puede provocar hipertensión arterial, agravada por la presencia de shunts arterio-venosos, flebitis granulomatosa de las venas portales y hepática e hiperplasia nodular regenerativa. El síndrome de Budd-Chiari y la trombosis venosa son excepcionales. En una pequeña proporción de pacientes progresa a cirrosis. La afectación hepática se refleja en la elevación de fosfatasa alcalina, GGT, AST, ALT, ECA e IL-12R. El diagnóstico diferencial requiere excluir otras causas de hepatopatías (CBP, colangitis esclerosante primaria o granulomas inducidos por fármacos, causas infecciosas o neoplásicas). La mayoría de pacientes no requieren tratamiento; en el resto se tratan las manifestaciones extrahepáticas mediante corticoides, ácido ursodeoxicólico y otros inmunosupresores.

Resumen realizado por: Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Update en sarcoidosis pulmonar refractaria a corticoides

Dr. Jacobo Sellarés Torres.

Neumología. Hospital Clinic, Barcelona.

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria multisistémica con afectación principalmente de tórax, aunque también de piel, ojos, nódulos linfáticos y otros órganos minoritariamente. Según proponen Wurm y colaboradores, se pueden estadiar en:

- I: aumento tamaño ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares.
- II: aumento tamaño ganglios linfáticos, con anormalidades pulmonares.
- III: enfermedad pulmonar difusa, sin aumento de tamaño ganglionar.
- IV: fibrosis pulmonar.

Para adecuar el tratamiento, se debe tener en cuenta la calidad de vida del paciente, el compromiso orgánico y vital y el riesgo de comorbilidades. En general, es recomendable actuar si ocurre un empeoramiento sintomatológico, de la función pulmonar o una progresión radiológica.

Según la Sociedad Respiratoria Europea (ERS), el esquema de tratamiento a seguir sería el siguiente:

- Primera línea: corticoides. Siempre que el paciente lo permita, reducir la dosis.

*En sarcoidosis pulmonar de bajo riesgo solo cuando requieran tratamiento. Contrariamente, existen estudios que muestran que no hay evidencia de mejora de FVC asociada a la dosis de prednisona.

Si los efectos secundarios son significativos o continúa o recae la enfermedad se pasa a segunda línea.

- Segunda línea: inmunosupresores → Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Micofenolato, Hidroxicloroquina.

Si continúa o recae la enfermedad se pasa a tercera línea.



- Tercera línea: biológicos → Infliximab, Adalimumab (si intolerancia Infliximab).
Si continúa o recae la enfermedad se pasa a cuarta línea.
- Cuarta línea: Rituximab, inhibidores de JAK, Corticotropina, Nintedanib.

El trasplante pulmonar solo está indicado en el 2-5% de los pacientes, pudiendo recidivar de manera asintomática.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Sarcoidosis e inmunodeficiencias: ¿cruce de caminos?

Oscar de la Calle Martín. Inmunología.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

La sarcoidosis se caracteriza por la formación de granulomas no necrotizantes y su desarrollo depende de la interacción entre factores ambientales (agentes infecciosos, partículas orgánicas o inorgánicas), factores genéticos y epigenéticos. La exposición continua a un antígeno desconocido desencadena la activación de macrófagos y células dendríticas. La liberación de citoquinas provoca el cambio de isotipo de las células T a Th1, Th17 y Th17.1. El aumento de expresión de mTOR lleva a la transformación de macrófagos en células epitelioides, que, junto con la hiperactivación celular y la desregulación de los Treg, que inducen anergia en los T efectores, contribuyen a la formación de granulomas. La evolución de la sarcoidosis puede ser favorable, y resolverse, o puede ser desfavorable y cronificar. Los genes HLA pueden estar involucrados en su evolución, especialmente el HLA-DRB1*03.

Entre las enfermedades inmunomediadas que coexisten con mayor frecuencia con la sarcoidosis se encuentran las inmunodeficiencias. Aunque ambas cursen con afectación pulmonar, la CVID presenta más bronquiectasias y nódulos de mayor tamaño y los pacientes con sarcoidosis tienen más adenopatías hiliares. La CVID se presenta con infecciones recurrentes, niveles bajos de inmunoglobulinas y asociación con autoinmunidad, mientras que estas características pueden estar o no presentes en la sarcoidosis, en la que sí que encontramos incremento del ratio CD4/CD8, menor porcentaje de CD20 y mayor de Tregs en BAL y posible remisión espontánea de la enfermedad. Además, el SLPI podría funcionar como marcador específico de sarcoidosis. En conclusión, la sarcoidosis podría considerarse como un desorden de desregulación inmune.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Síndrome VEXAS: nuevo paradigma de enfermedad monogénica en el adulto

Dr. Andrés González García.

Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Las enfermedades autoinflamatorias engloban un espectro de enfermedades inmunomediadas, acompañadas de una desregulación del sistema inmune, que desencadena un estado de hiperinflamación. Desde que se describiera la Fiebre Mediterránea Familiar, las técnicas de análisis genético han evolucionado notablemente, permitiendo un estudio más exhaustivo de los genes causantes de estas y otras patologías. La descripción del síndrome VEXAS a finales de 2020 supuso el afianzamiento de un cambio de estrategia diagnóstica, de forma que en lugar de ser la clínica la que sugiera el defecto genético, es el estudio genético el que permite determinar la enfermedad. Las siglas VEXAS definen las características de esta enfermedad: vacuolas, presentes en la serie mieloide y eritroide, pero no en linfoide; enzima E1 activadora de ubiquitina alterada, transcrita a partir del gen UBA1; síndrome ligado al X, por lo que afecta mayoritariamente a hombres; autoinflamatorio y somático. En estos pacientes es característica la afectación condral a nivel nasal y auricular y es frecuente la afectación cutánea. Entre 40-50% de los pacientes desarrollan un cuadro inflamatorio pulmonar. Además, presentan un riesgo tromboembólico incrementado, aunque se desconoce el desencadenante, ya que cursa con presentación variable. Otro rasgo característico de este síndrome es el compromiso hematológico, cursando con anemia microcítica, acompañado o no de otras citopenias. Se ha descrito frecuentemente asociado a síndrome mielodisplásico, y en menor medida a gammapatía monoclonal o mieloma múltiple. El único tratamiento curativo hasta el momento es el



trasplante alogénico precoz, aunque otros tratamientos inmunomoduladores han demostrado eficacia moderada para tratar los síntomas.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Dermatosis neutrofilicas

Dr. Vicente García Patos.

Dermatología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Las dermatosis neutrofilicas son una manifestación clínica caracterizada por una infiltración neutrofilica a varios niveles (epidermis, dermis o hipodermis), desencadenada por una aberración en la activación de la respuesta innata. La clínica se caracteriza por dermatosis cutáneas, aunque también se presenta con síntomas pulmonares, osteoarticulares, gastrointestinales, mucocutáneas e incluso en SNC. Se diagnostica por exclusión, descartando infecciones en primer lugar, y basándose en la histología. Esta patología responde a inmunosupresores, como corticoides o inhibidores de la quimiotaxis de neutrófilos. El 20-25% de las dermatosis neutrofilicas se asocian con enfermedad hematológica. La pustulosis amicrobiana de las flexuras se presenta con pústulas estériles en la epidermis y es marcador de enfermedad inmunomediada, ya que suele encontrarse asociada con lupus o autoanticuerpos. El síndrome de Sweet se presenta con placas inflamatorias de aspecto pseudovesiculososo, distribuidas por cuello y tronco superior, principalmente. Los desencadenantes pueden ser variados (neoplasia, enfermedad inflamatoria o inmunomediada, vacunación, embarazo), y puede desarrollarse síndrome febril con alteración de reactantes de fase aguda. La infiltración de neutrófilos ocurre a nivel dérmico, aunque puede presentarse a veces a mayor profundidad. Se asocia en gran medida a neoplasias hematológicas de implicación mielóide. El pioderma gangrenoso cursa con infiltración de neutrófilos en la hipodermis, que causan úlceras supurativas de crecimiento rápido con bordes despegados violáceos dolorosos, principalmente en piernas. Puede degenerar a zonas necróticas y aparecer posterior a cirugías, traumatismos, fármacos o enfermedad autoinflamatoria. La dermatitis neutrofilica puede ser causa o consecuencia de nuevos diagnósticos.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

Novedades en enfermedades autoinflamatorias

Dra. Anna Mensa Vilaró.

Inmunología. Hospital Clinic, Barcelona.

Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades complejas, cuyo diagnóstico se apoya en el estudio genético, aunque solo un porcentaje de casos acaba con diagnóstico definitivo. Entre las dificultades a las que se enfrenta el clínico se encuentran: inespecificidad de los síntomas, ausencia de antecedentes familiares, heterogeneidad genética y pleiotropismo, donde una misma variante génica puede generar fenotipos distintos, o un mismo fenotipo puede estar causado por distintas variantes, variantes de significado incierto, patrones de herencia o mosaicismo genético. Se conoce como mosaicismo genético a la coexistencia de tipos celulares con fenotipos distintos. La variante causante del mosaicismo se puede clasificar como germinal, si es heredada de un progenitor u originada de novo en la gametogénesis, o somática, si surge posterior a la formación del cigoto o durante la edad adulta. Es importante conocer el momento en que surge la variante, ya que va a determinar el debut desde el nacimiento o en la edad adulta, y el tipo celular donde se genera, si su expresión es restringida o extendida, y si puede ser transmitida a la descendencia. La frecuencia del alelo mutado suele correlacionar con la clínica. Entre la metodología para estudiar individuos con sospecha de mosaicismo genético se encuentra la secuenciación, por Sanger (para confirmación de variantes) o por NGS (genomas, exomas o paneles; estos últimos idóneos para descartar sospecha), ensayos funcionales (actividad enzimática de ADA), estudios de transcriptómica (firma del interferón) o proteómica (expresión citoquinas), en muestras de sangre periférica principalmente. El mosaicismo genético es un mecanismo clave en enfermedad autoinflamatoria.

Resumen realizado por: *Paula Alvarez Romero, Residente del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*



MESA III. ESCLEROSIS SISTÉMICA

Esta mesa comienza con la ponencia 'Complicaciones vasculares graves en la esclerosis sistémica' dada por la Dra. Paloma García de la Peña Lefebvre, en la cual se presenta la esclerosis sistémica como enfermedad autoinmune sistémica predominantemente en hombres y caracterizada por tener un Skin Score modificado de Rodnan o prueba de grosor cutáneo alto. Esta enfermedad está asociada a anticuerpos específicos de la enfermedad anti-centrómero, anti-RNA polimerasa III y anti-fibrilarina, entre otros. Los pacientes con esclerosis sistémica pueden presentar lesiones vasculares como el fenómeno Raynaud e hipertensión arterial pulmonar. En este punto, se señala que el debut de la esclerosis en jóvenes suele acompañarse de un Síndrome de Raynaud severo, de gran inflamación reflejada en un factor reumatoide alto que culminan en úlceras. Después, se hipotetiza la posible causa de estas lesiones señalando la rigidez arterial que tienen estos pacientes y su consecuente riesgo cardiovascular, siendo la tercera causa de muerte más común en personas con esclerosis sistémica diagnosticada. Por último, habla de una serie de predictores de la enfermedad severa que nos pueden guiar en su diagnóstico e incluso predecir su transcurso y complicación: pentaxinas como PCR y PTX3, siendo ésta última una proteína sérica amiloide específica de la formación de úlceras (no sólo se encuentra alterada en esclerosis sistémica, también en arterioesclerosis), y quimoquinas como CXCL4, que junto con la disminución de la DLCO o prueba de difusión de monóxido de carbono, se vincula con hipertensión pulmonar.

En la segunda ponencia, 'Microangiopatía trombotica y crisis renal esclerodérmica', la Dra. Virginia Cabello Chaves nos explica la importancia de encontrar un biomarcador para el síndrome urémico-hemolítico atípico (aHUS) como complicación de la esclerodermia, provocado por activación constante de la vía alternativa del complemento. Aproximadamente un tercio de estos pacientes con aHUS asociado a proceso autoinmune desarrollan también una microangiopatía trombotica secundaria. La microangiopatía trombotica, ya sea primaria o secundaria, suele tener causas multifactoriales, por ello, para diagnosticar un aHUS y microangiopatía trombotica secundaria a esclerodermia, se debe descartar malignidades, inducción por fármacos e infecciones entre otros. La microangiopatía trombotica se caracteriza por una inflamación activa del endotelio debido a la activación constante del complemento. En este caso, se utiliza el depósito endotelial C5b-9 como marcador. Para el diagnóstico no es necesaria la biopsia, pero la Dra. Cabello asegura que nos aporta información de ayuda para conocer mejor la etiología, por lo que propone realizarla cuando ocurra una crisis renal normotensiva, cuyos factores de riesgo predominantes son tratamientos corticoesteroides prolongados o anticuerpos anti-ARN polimerasa III, anti-angiotensina-receptor 1 (anti-AT1R) y antiendotelina-receptor A (anti-ETAR). También destaca alteración de las proteínas GPATCHL y CINND2 como marcadores funcionales de las células tubulares y endoteliales respectivamente. Por último, se centra en posibles tratamientos como el uso de antagonistas de endotelina, que mejoraron el filtrado glomerular, y el bloqueo de C5 mediante Eculizumab, y aclara que este último fármaco hay que administrarlo al inicio, antes de que haga daño, para que respondan los pacientes a éste.

Por último, en la ponencia en formato online de Alfredo Guillén Del Castillo titulada 'Algoritmo terapéutico actual de la afectación intersticial en la esclerosis sistémica', lamenta no haber podido estar en persona, explica que una de las complicaciones de la esclerosis sistémica es la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), responsable del 40% de estos pacientes. Como factor protector de la EPID tenemos los anticuerpos anti-centrómero, mientras que podemos encontrar marcadores de EPID como una FVC < 70% y disminución basal de la DLCO junto con una PCR, IL6 y KL6 altas. Uno de los más novedosos factores en pacientes con esclerodermia para señalar peor pronóstico asociados a EPID es la presencia de anticuerpos anti-RNPC-3. En cuanto al tratamiento de la EPID secundaria a esclerosis sistémica, se destaca inmunosupresores más antibióticos para evitar infecciones. El doctor Guillén presenta varios estudios en los que analiza varios fármacos. La ciclofosfamida pierde eficacia al año y tiene una marcada toxicidad, siendo la endovenosa mejor opción para disminuirla. Micofenolato mofetil o Tocilizumab serían otros fármacos a destacar. También indica que en otros países como Japón está aprobado el uso de Rituximab como en Japón.

Resumen realizado por: Sandra García Jiménez. Residente 2 de Inmunología, H.U. 12 de Octubre, Madrid.



MESA X. TRATAMIENTOS

En la ponencia 'Manifestaciones digestivas autoinmunes de los fármacos inhibidores del *check-point*', la doctora Mar Riveiro Barciela nos recalca el éxito de estos fármacos en más de diecisiete tipos distintos de tumores, y se adentra en los efectos adversos vistos en pacientes en monoterapia, los cuales presentaron eventos adversos como hepatitis y colitis, siendo ésta última la primera causa de suspensión clínica de tratamientos como Ipilimumab o Nivolumab (mortalidad del 1%). En estos pacientes se ve una clínica de diarrea crónica que puede derivar a úlceras o pancolitis en las cuales necesitarán tratamientos anti-TNF α como Infliximab. Hay que hacer un estrecho seguimiento a estos pacientes y diagnosticar con endoscopia la posible colitis secundaria a tratamiento, así como descartar CMV. En cuanto a la hepatitis, pone de ejemplo el Pembrolizumab, que produce en un 30% pacientes fallo hepático. La hepatitis se ve reflejada por el aumento de transaminasas, siendo de gran importancia para un diagnóstico diferencial, destacando la biopsia para ello. En cuanto a tratamiento, probar primero inmunosupresores, pudiéndose usar a bajas dosis glucocorticoides. En toxicidades tipo I y II, la ponente explica que se puede proceder a reiniciar inmunoterapia tras transaminasas normalizadas (en toxicidades III y IV está contraindicado porque aumentan los efectos adversos), ya que sólo el 16% volvió a desarrollar un efecto adverso tras el reinicio de la inmunoterapia, indicando que la recidiva no es universal. Por último, recalca la importancia de crear nuevas combinaciones de fármacos en inmunoterapia para disminuir la toxicidad y el trabajo multidisciplinar.

En la segunda ponencia de esta mesa, 'Nuevos tratamientos para neumopatías fibrosantes progresivas asociadas a autoinmunidad', la doctora Fernanda Hernández González nos habla sobre la fibrosis pulmonar progresiva de causa autoinmune, con alta mortalidad y morbilidad. Explica el razonamiento de la sobreactivación celular por una cascada inflamatoria que desencadena en un proceso crónico fibrótico debida a la continua estimulación de fibroblastos y miofibroblastos pulmonares para que secreten matriz extracelular. Esta fibrosis pulmonar está mayormente asociada a otras enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica o artritis reumatoide. Por esto, a pacientes con estas dos enfermedades hay que mantenerlos vigilados mínimo un año para evitar que desarrollen esta fibrosis. Como criterios fisiológicos, la doctora Hernández señala la disminución de la capacidad vital forzada en el último año de evolución así como de la DLCO. Como criterios radiológicos, destaca la importancia de diferenciar progresión fibrótica de inflamatoria, siendo el TAC una herramienta que nos permite predecir la evolución del paciente. Las nuevas guías de tratamiento consideran los inmunosupresores como tratamiento de primera línea, seguido de un tratamiento antifibrotico independientemente del origen de la fibrosis pulmonar progresiva. Si el tratamiento de entrada falla, recomienda el uso de Nintedanib. Por último, y como ideas para llevar a casa, la doctora Hernández recalca la importancia de determinar los mecanismos de progresión, encontrar biomarcadores nuevos para clasificar como progresivo, evaluar terapias combinadas y realizar un tratamiento personalizado.

En la última ponencia de esta mesa, 'Bloqueo de IL-12/23 en la enfermedad inflamatoria intestinal y en otras enfermedades inmunomediadas', el doctor Rubén Francés explica el desajuste del sistema inmune como causa de su exacerbada actividad, que provoca la patología autoinmune y autoinflamatoria digestiva. Existe una activación celular de linfocitos CD4+ en enfermedades inflamatorias intestinales, en concreto Th1 y Th17, cuya respuesta es proinflamatoria. Por consiguiente, una de las potenciales dianas son las redes de citoquinas proinflamatorias para bloquearlas. IL12/23 pertenece a la familia de citoquinas IL12 las cuales comparten la subunidad p40. En esta ponencia, se explica la ventaja del anticuerpo anti-p40 para tratar de bloquear la activación de la inflamación y recuperar así la homeostasis. Por otro lado, también se señala la plasticidad de las células Th17, pudiendo revertir su fenotipo a células T reguladoras con las citoquinas adecuadas: disminuyendo IL23 y aumentando TFG β . Apunta también a disminuir las células T efectoras con el fin de evitar el establecimiento de células T de memoria residentes ya que generan una respuesta más rápida. Al terminar, plantea la seguridad de esta posible terapia en humanos al disminuir los niveles de las citoquinas producidas por las células Th17 que en principio se verían reducidas con el anticuerpo anti-p40, aunque señala que sus productos pueden ser producidos por vías alternativas del sistema inmune.

Resumen realizado por: Sandra García Jiménez. Residente 2 de Inmunología, H.U. 12 de Octubre, Madrid.



Vacunación en el paciente & Enfermedad de Behçet

La mesa de vacunación en el paciente fue iniciada con la ponencia “Vacunación en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal”. En estos pacientes existe un mayor riesgo de infección tanto por su enfermedad de base como por el tratamiento inmunosupresor. Por ello, es importante hacer un cribado de infecciones e inmunizaciones para realizar las vacunaciones necesarias antes de comenzar el tratamiento. Destacar el papel de la vacuna frente al Herpes zóster. Esta es una vacuna inactivada de gran utilidad sobre todo en pacientes con tofacitinib, ya que disminuye hasta un 80% la prevalencia de infección por Herpes zoster. La segunda ponencia fue impartida por el Dr. Fernández Pereira donde habló de vacunación en pacientes con inmunodeficiencias. En estos pacientes se recomienda vacunar cuanto antes tras el diagnóstico, aunque sugiere no posponer el inicio del tratamiento inmunomodulador y buscar posteriormente ventanas de oportunidad para la vacunación (como períodos de inactividad de la enfermedad). En los pacientes con inmunodeficiencias se recomienda la vacunación con vacunas inactivadas, estando las vacunas atenuadas contraindicadas en pacientes con inmunodeficiencia combinada severa. Por último, destacó la importancia de la vacunación de los contactos estrechos de los pacientes para aumentar la protección de estos frente a infecciones. La última ponencia de esta mesa se centraba en la respuesta a la vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), concretamente la respuesta a la vacuna del SARS-COV2. Los pacientes con ERC presentan un envejecimiento del sistema inmune que deteriora las respuestas celulares y humorales. Estos pacientes han demostrado una respuesta subóptima a la vacuna del SARS-COV2, especialmente aquellos con trasplante renal, debido al tratamiento inmunosupresor.

La mesa de enfermedad de Behçet comenzó con la ponencia “Enfermedad de Behçet: visión del dermatólogo”. En ella se comentaron las diferentes manifestaciones mucocutáneas del Behçet (úlceras orales y genitales, eritema nodoso, pápulas...) y los principales diagnósticos diferenciales de cada una de ellas. Importante remarcar la mención al síndrome de MAGIC, un síndrome autoinflamatorio poco frecuente (descrito en 40 casos en la literatura) donde los pacientes presentan rasgos de enfermedad de Behçet que evolucionan a policondritis recidivante. En cuanto al tratamiento de las manifestaciones cutáneas asociadas al Behçet, se ha observado la eficacia del apremilast en ensayos Fase 2 y 3, reduciendo el número y dolor de úlceras y mejorando la calidad de vida de los pacientes. En la segunda ponencia, se expusieron las manifestaciones digestivas del Behçet y la importancia del diagnóstico diferencial con enfermedad inflamatoria intestinal. Ambas enfermedades presentan signos y síntomas comunes tanto intestinales como extraintestinales, aunque existen diferencias entre ambas entidades (úlceras genitales poco frecuentes en EII, granulomas en vellosidades intestinales son patognomónicas de enfermedad de Crohn...) Por último, en pacientes con pancitopenias y afectación digestiva es importante descartar la asociación entre enfermedad de Behçet y síndrome mielodisplásico, ya que estos presentan un peor pronóstico y necesidad de trasplante de médula ósea. Para terminar con las ponencias de esta mesa, la Dra. Rodríguez Caballeira habló en su ponencia “Terapéutica en la enfermedad de Behçet refractaria” sobre los diferentes abordajes terapéuticos según el tipo de afectación orgánica. Cabe destacar el papel de los fármacos anti-TNF α en el tratamiento de las diferentes manifestaciones del Behçet refractario ya que han demostrado ser de utilidad en múltiples estudios. En el caso de la afectación neurológica, se presentó el algoritmo del grupo de Y.Ishigatsubo para el manejo de los pacientes según afectación aguda o crónica.

Resumen realizado por: Ángel López Brull. Residente del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El síndrome antifosfolipídico (APS) es una enfermedad autoinmune en la que se producen trombos en territorios vasculares producidos por anticuerpos antifosfolipídicos, los cuales son patogénicos de la enfermedad. Son un grupo heterogéneo en el que los dirigidos contra la β 2GP-I son los más comunes. Este síndrome puede presentarse en dos formas: APS primario (*de novo*) y APS secundario (en contexto de otra enfermedad, como ejemplo y la más frecuente, el Lupus). Es una enfermedad de etiología desconocida multifactorial, provocada por la interacción de factores genéticos y ambientales, como infecciones. Respecto la genética, la presentación de HLA-DR4 es la más frecuente y además se ha descrito la presencia de polimorfismos de genes asociados a la coagulación y la inmunidad.



Pueden presentarse diferentes tipos de APS, como APS catastrófico (1% de los APS) o APS con manifestaciones no trombóticas. En el APS catastrófico el tratamiento es muy importante ya que el objetivo es obtener tasas más elevadas de supervivencia, para ello se recomienda utilizar en conjunto anticoagulantes, corticosteroides, recambio plasmático e inmunoglobulinas intravenosas, así se ha observado que la mortalidad disminuye de un 50% a un 30%. En la segunda las manifestaciones pueden ser múltiples y heterogéneas como: trombocitopenia, *livedo reticularis*, neurológicas, nefropatía vaso-oclusiva de pequeño vaso y enfermedad valvular cardíaca.

Las pautas para el tratamiento en general son poco precisas, se recomienda llevar un control de la tensión arterial (inhibidores del eje RAA), estatinas, utilizar al menos antiagregantes y valorar según la clínica (si aumenta el riesgo trombótico) si es necesario el uso de anticoagulantes.

Resumen realizado por: María Riutort Garvi. Residente del Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

VASCULITIS

La vasculitis es un grupo de enfermedades en la que se produce la inflamación de los vasos sanguíneos.

La vasculitis mediada por inmunocomplejos es un proceso inflamatorio que puede producir isquemia o hemorragia. También puede afectar la piel, el glomérulo renal, los capilares pulmonares, el aparato digestivo o el sistema nervioso periférico. Dentro de ésta hay diferentes tipos: angéitis/vasculitis leucocitoclástica, urticaria-vasculitis, vasculitis IgA y la vasculitis crioglobulinémica.

La vasculitis ANCA negativa es una enfermedad con una afectación renal entre el 60% y el 80%. La hipótesis se basa en que lo que causaría esta enfermedad es la presencia de otros autoanticuerpos como los anti-LAMP2 y antiplasminógeno. No hay estudios epidemiológicos pero sí transversales en todos los países, y se describe que suele afectar a individuos de menor edad, con mayor prevalencia de afectación cutánea y afectación renal. Se ha reportado un peor pronóstico renal en las vasculitis ANCA negativas ya que además puede existir un diagnóstico tardío y por ello también el tratamiento.

La vasculitis con afectación pulmonar intersticial es una enfermedad inflamatoria granulomatosa necrotizante con afectación de los nódulos pulmonares. Se produce una inflamación traqueobronquial provocando una enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) en la que la manifestación más común es el asma. Existen dos escenarios clínicos: vasculitis más EPID o EPID más ANCA positivos (el principal es el anti-MPO). Respecto al pronóstico de esta enfermedad, la supervivencia ha mejorado gracias a inmunosupresores pero aun así es la de peor supervivencia y es necesario un consenso multidisciplinar para establecer un tratamiento.

Resumen realizado por: María Riutort Garvi. Residente del Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Actividad extra: Sjögren

El síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio, tras la artritis reumatoide, que puede afectar diferentes órganos del cuerpo. La prevalencia de la afectación renal es muy variable (1%-30%) y puede haber diferentes tipos como la afectación glomerular y tubulointersticial. Ésta última es la más frecuente y la más difícil de detectar por lo que mayoritariamente se debe hacer un diagnóstico diferencial con un *screening* uno o dos veces al año. El tratamiento se basa en inmunosupresores en pacientes con deterioro de la función renal, es importante antes del tratamiento realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico y sopesar el riesgo-beneficio.

En esta enfermedad se están investigando en nuevas dianas terapéuticas, algunos de los agentes candidatos son el rituximab, el rituximab más belimumab, ianalumab, abatacept, iscalimab, entre otros. La mayoría de los ensayos fracasan por el diseño o ejecución de los fármacos, o por ser ineficaces.

Por último, este síndrome puede tener compromiso pulmonar en el que se ve afectado cualquier estructura del pulmón y es más probable cuando la enfermedad ha progresado. Los pacientes tienen peor calidad de vida y pronóstico ya que pueden desarrollar linfoma pulmonar, enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar. Como en la afectación renal, la prevalencia varía mucho (9/20%-70%). Hay que tener en cuenta que un 10% precede o se presenta junto con las primeras manifestaciones de la enfermedad. Hay mucha variabilidad en la respuesta al tratamiento por lo que hay que llevar un estricto seguimiento de cada paciente.

Resumen realizado por: María Riutort Garvi. Residente del Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

