

Concordancia de los Nuevos Criterios ACR/EULAR y los ACR 1980 para la Clasificación de la Esclerosis Sistémica

LARA ME¹, MAYER MM¹, GÓMEZ G², GONZALEZ LUCERO L³, COSENTINO VL⁴, VELTRI IA⁵, LIZARRAGA A⁶, KHOURY M⁷, RIVERO M¹, COLLADO MV², MACHADO ESCOBAR M³, MONTOYA SF⁴, BALDESSARI EM⁵, SARANO J², YACUZZI MS³, KERZBERG EM⁴, LANDI M⁶, LABORDE H¹, BARREIRA JC¹

¹Servicio de Reumatología, Hospital Británico de Buenos Aires. ²Sección Inmunología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. ³Servicio de Reumatología, Hospital Angel C. Padilla, San Miguel de Tucumán. ⁴Servicio de Reumatología, Hospital Dr. J M Ramos Mejía. ⁵Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Favaloro. ⁶Servicio de Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicofísica. ⁷Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico de Buenos Aires.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar cumplimiento, y así mismo concordancia y discordancia de los criterios de clasificación de Esclerosis Sistémica (ES) ACR/EULAR 2013 y ACR 1980 en pacientes con diagnóstico clínico de la enfermedad. **Método:** Se incluyeron 169 pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica. **Resultados:** El 72,2% cumplía los criterios ACR 1980, y el 99,4% (168 pacientes) cumplía los criterios ACR/EULAR 2013. La concordancia absoluta de toda la muestra fue 72,7%, para el subtipo limitado 35,2%, y 100% el difuso. Se subanalizaron los pacientes con limitada que sólo cumplían criterios ACR/EULAR 2013, y se comparó con el resto de las limitadas. Los primeros presentaron en forma estadísticamente significativa menor esclerodactilia distal a MCF, menor presencia de úlceras digitales y pitting scars, menor afectación intersticial pulmonar, y mayor daño microvascular en la capilaroscopia. **Conclusión:** Los nuevos criterios de clasificación de Esclerosis Sistémica serían más adecuados para detectar esclerodermias limitadas, siendo dicho hallazgo estadísticamente significativo.

Palabras clave:

Esclerosis sistémica
Criterios de clasificación
Subtipo limitada.

SUMMARY

Objective: To evaluate the performance, and likewise concordance and discordance of the classification criteria of Systemic Sclerosis ACR/EULAR 2013 and ACR 1980 in a group of patients with clinical diagnosis of SSc. **Methods:** We enrolled 169 patients with diagnosis of Systemic Sclerosis. **Results:** 72.2% met the 1980 ACR criteria, and 99.4% met the ACR/EULAR 2013 criteria. The absolute agreement of the entire sample was 72.7%, 35.2% for the limited subtype, and 100% for the diffuse. Those patients with limited subtype who only met the ACR/EULAR 2013 criteria were compared with the rest of limited patients. The first group had statistically significantly lower sclerodactyly distal to MCF, lower presence of digital ulcers and pitting scars, less interstitial lung involvement, and greater abnormal nailfold capillaries. **Conclusion:** The new classification criteria for systemic sclerosis seem to be more suitable for detecting limited scleroderma. In the present study, statistically significant discrepancy was found in the limited subtype.

Keywords:

Systemic sclerosis
Classification criteria
Limited subtype.

Correspondencia: María Eugenia Lara Giner

eugelara@hotmail.com

Perdriel 74, CABA, C1280AEB Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad de etiología autoinmune, crónica, con fibrosis progresiva de la piel y otros órganos y vasculopatía.

Está considerada dentro de las enfermedades poco frecuentes. Estudios locales indican tasas de incidencia y prevalencia similares a las del hemisferio norte, 19 y 240 por millón, respectivamente. ^(1, 2)

Los criterios de clasificación de esclerosis sistémica del Colegio Americano de Reumatología (1980) son los que se han usado hasta ahora. ⁽³⁾ Un importante porcentaje de pacientes con subtipo limitada, así como aquellos con esclerodermia temprana no son detectados por estos criterios. Esto conlleva a que no sean clasificados como tales, perdiendo así la oportunidad de estudiarlos y tratarlos precozmente.

Un estudio reciente, Carreira y colaboradores, ha demostrado que los nuevos criterios tienen mayor sensibilidad para detectar pacientes con esclerosis sistémica limitada y alto riesgo de hipertensión arterial pulmonar. Con esto se destaca la importancia de tener una herramienta de clasificación más adecuada, ya que pacientes con elevada morbimortalidad no serían detectados tempranamente con los criterios de 1980. ⁽⁴⁾

Investigadores como Le Roy y Medsger han propuesto hace varios años nuevas herramientas diagnósticas como son los autoanticuerpos específicos y la capilaroscopia. Estos permiten aumentar la sensibilidad de los criterios y detectar en forma más temprana a estos pacientes. ⁽⁵⁾

La detección de la esclerosis sistémica en un estadio precoz, mejoraría el pronóstico de la enfermedad. Si bien, todavía no está bien definido cuál sería la "ventana de oportunidad" en esclerodermia, varios estudios destacan que un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno disminuye la morbilidad de estos pacientes.

Por este motivo surgió la propuesta de los nuevos criterios ACR/EULAR, para mejorar la clasificación del subtipo de enfermedad limitada y detectar también formas tempranas. Nuestro objetivo fue evaluar la concordancia y discordancia de los nuevos criterios con los ACR 1980 utilizados hasta ahora, en un grupo de pacientes con esclerosis sistémica en seguimiento en distintos centros de reumatología de nuestro país. ⁽⁶⁾

Material y Métodos

Es un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico. Se incluyeron 169 pacientes, en seguimiento en siete centros de reumatología de nuestro país, con diagnóstico de Esclerosis Sistémica según criterio clínico del médico reumatólogo tratante. Se extrajeron de las historias clínicas: datos demográficos, datos clínicos, exámenes de laboratorio, capilaroscopia y otros estudios complementarios.

El criterio de inclusión fue: diagnóstico de esclerosis sistémica según criterio clínico del médico reumatólogo tratante. Los criterios de exclusión fueron síndromes esclerodermia-like: fibrosis sistémica nefrogénica, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, esclerodema diabeticorum, escleromixedema, porfiria, liquen escleroso, enfermedad injerto versus huésped.

Se aplicaron a cada paciente, los nuevos criterios ACR/EULAR 2013 y los del Colegio Americano de Reumatología de 1980. Se analizó el cumplimiento de los mismos y se evaluó la concordancia y discordancia entre ellos.

Se consideró que un paciente cumplía criterios ACR 1980 a: la presencia del criterio mayor solamente o dos o más criterios menores para considerar esclerodermia definida. - criterio mayor: esclerodermia proximal: cambios esclerodérmicos en piel bilaterales y simétricos en cualquier área proximal a las metacarpofalángicas o metatarsofalángicas, afectando extremidades, cara, cuello o tronco; - criterios menores: esclerodactilia (cambios esclerodérmicos en la piel limitados a los dedos de manos y pies), cicatrices puntiformes en los dedos (pitting scars), pérdida de sustancia en pulpejos de los dedos, fibrosis pulmonar basal bilateral: patrón reticular, lineal o nodulillar, no atribuido a una enfermedad pulmonar primaria. ⁽³⁾ Se consideró que un paciente cumplía criterios ACR/EULAR 2013 cuando sumaba ≥ 9 de los siguientes ítems: - engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos extendiéndose proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, - engrosamiento de la piel de los dedos (dedos puffy; esclerodactilia de los dedos distal a las articulaciones metacarpofalángicas, pero proximal a las interfalángicas proximales), - lesiones en los pulpejos de los dedos (úlceras digitales o pitting scars), - telangiectasias, - capilares del lecho ungueal anormales, - hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad intersticial pulmonar, - fenómeno de Raynaud, - autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia (anticentrómero, anti-Scl-70, anti-RNA polimerasa III).

Análisis estadístico: se calculó que se requerían un mínimo de 37 pacientes con Esclerosis Sistémica para un alfa de 0,05 y Beta de 0,80 con proporciones esperadas de paso de menos a más de 0% y de menos a más de 20%. El tamaño de muestra se calculó según el test Mc Nemar. Se evaluó concordancia y discordancia por Mc Nemar. Se compararon proporciones con Test de Fisher y variables numéricas con prueba de Mann Whitney.

Resultados

Fueron analizados 169 pacientes con Esclerosis Sistémica, de los cuales 10 presentaban superposiciones con otras enfermedades autoinmunes (6 AR, 2 DM, 1 PM, 1 CBP). El 40.2% fueron limitadas, 57.9% difusas y 1.8 % esclerodermia sine scleroderma. El 93,5% de género femenino, la edad media $53,3 \pm 14$ años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 8 ± 7 años.

Todos menos 1 paciente tenían fenómeno de Raynaud, 57% (97 pacientes) esclerodactilia proximal a MCF, 27% (47) dedos puffy, 80% (136) esclerodactilia distal a MCF, 31% (53) úlceras digitales, 42% (72) pitting scars, 73% (124) telangiectasias, 74% (122) capilares anormales en la capilaroscopia, 13% (23) hipertensión arterial pulmonar, 36% (56) enfermedad intersticial pulmonar.

El 72,2% (122 pacientes) cumplía los criterios ACR

1980, y el 99,4% (168 pacientes) cumplía los criterios ACR/EULAR 2013. La concordancia absoluta de toda la muestra fue de 72,7%, 35,2% para el subtipo limitado, y 100% para el subtipo difuso.

De los 68 pacientes del subtipo limitado, 44 (64,7%) cumplieron solamente los criterios ACR/EULAR; y de los tres pacientes con esclerodermia sin escleroderma sólo dos ($p=0,0001$). En el grupo de superposición seis cumplían ambos criterios, tres sólo los ACR/EULAR y uno no cumplió ninguno. Se llamó grupo discordante (GD) a quienes no cumplían los criterios ACR 1980 y sí cumplían los ACR/EULAR. Se comparó al grupo discordante con el resto de pacientes con esclerodermia limitada que cumplían ambos criterios. El GD fue 97,7% de género femenino, fueron mayores (57 ± 16 años vs 54 ± 10 años, $p=0,40$) y tuvieron menor tiempo de evolución de la enfermedad (6 ± 6 años vs 6 ± 8 años, $p=0,23$), aunque sin significancia estadística. Presentaron en forma estadísticamente significativa menor esclerodactilia distal a MCF, menor presencia de úlceras digitales y pitting scars, menor afectación intersticial pulmonar, y mayor compromiso en la capilaroscopia, ver Tabla 1.

El grupo discordante presentó en forma estadísticamente significativa menor esclerodactilia distal a MCF, menor presencia de úlceras digitales y pitting scars, menor afectación intersticial pulmonar, y mayor compromiso en la capilaroscopia.

Tabla 1.

Comparación de Grupo Discordante y Esclerosis Sistémica subtipo limitada que cumplen ambos criterios.

Manifestaciones y estudios complementarios	Grupo discordante n 46 (%)	Limitadas que cumplen ambos criterios n 24 (%)	Valor de p
Dedos Puffy	21 (47,73)	7 (29,17)	$p=0,156$
Esclerodactilia distal a MCF	30 (68,18)	23 (95,83)	$p=0,007$
Úlceras digitales	6 (13,64)	18 (75,00)	$p=0,001$
Pitting scars	5 (11,36)	20 (83,33)	$p=0,001$
Telangiectasias	33 (75,00)	21 (87,50)	$p=0,184$
Capilares anormales	40 (90,90)	21 (87,50)	$p=0,026$
Hipertensión arterial pulmonar	5 (11,36)	4 (16,67)	$p=0,395$
Enfermedad intersticial pulmonar	1 (2,27)	9 (37,50)	$p=0,001$
Anti-centrómero	36 (81,82)	14 (58,33)	$p=0,062$
Anti-Scl70	5 (11,36)	1 (4,17)	$p=0,772$

Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar el cumplimiento de los criterios ACR/EULAR 2013 y ACR 1980; y su concordancia y discordancia en un grupo de pacientes con diagnóstico clínico de Esclerosis Sistémica.

Los criterios ACR 1980 tienen baja sensibilidad para identificar pacientes con subtipo limitado y esclerodermia temprana. Los nuevos criterios, incluyen tanto los ítems de los criterios ACR 1980 y también los propuestos por LeRoy y Medsger en el año 2001. Por lo globalmente, los nuevos criterios detectan pacientes con formas más leves y enfermedad más temprana.

En trabajos recientes, los nuevos criterios ACR/EULAR 2013 han permitido clasificar aproximadamente 26% más pacientes con esclerodermia, comparados con los criterios ACR. ⁽⁷⁾ En una cohorte suiza, la aplicación de los nuevos criterios ACR/EULAR aumentó la prevalencia e incidencia en un 30%-40% de esclerodermia comparados con los ACR de 1980. ⁽⁸⁾

En nuestra serie, observamos que los nuevos criterios identificaron un 27% más de pacientes que los ACR 1980. Este grupo estuvo conformado principalmente por el subtipo limitado. Si bien, también presentaban enfermedad de menor duración, esto no fue estadísticamente significativo.

La cohorte canadiense, también demostró mayor sensibilidad de los nuevos criterios, principalmente en el subtipo limitado y además en el subtipo esclerodermia sin escleroderma. ⁽⁹⁾ En nuestro trabajo, sólo tuvimos tres pacientes con esclerodermia sin escleroderma, y sólo dos cumplieron los criterios ACR/EULAR.

Estos estudios confirman que los nuevos criterios de clasificación han logrado aumentar la sensibilidad en comparación con los ACR 1980, y son fácilmente aplicables en la práctica clínica.

Los principales ítems agregados a los nuevos criterios, responsables de aumentar la sensibilidad son el fenómeno de Raynaud principalmente, los dedos puffy, telangiectasias, capilaroscopia y los autoanticuerpos específicos. ⁽⁹⁾

Dentro de los límites de nuestro trabajo, el análisis retrospectivo fue uno de ellos. Otro límite importante, fue la imposibilidad de analizar los anticuerpos antiRNA polimerasa III ya que no están disponibles en nuestro medio. Hubiese sido interesante incluir un grupo control con síndromes esclerodermiformes para calcular la especificidad de los nuevos criterios.

Conclusiones

Los nuevos criterios de clasificación de Esclerosis Sistémica parecerían ser más adecuados para identificar formas limitadas como sugieren estudios previos. En el presente estudio, se halló discordancia estadísticamente significativa, en el subtipo limitado. Si bien no se puede afirmar que un criterio sea mejor que otro, en nuestra serie un 27% (46 pacientes) sólo cumplió los criterios ACR/EULAR. Este grupo presentó de manera significativa menor esclerodactilia distal, menor compromiso intersticial pulmonar, menor úlceras digitales y pitting scars y mayor frecuencia de SD pattern en la capilaroscopia. Esto sugiere que se detectan formas limitadas de menor severidad, como observaron estudios previos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clifflot H, Fautrel B, Sordet E, *et al.* Incidente and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37(4):223-35.
2. Rosa JE, Soriano ER, *et al.* Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis in a Healthcare Plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(2):59-63.
3. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
5. Carreira P, *et al.* Performance of the old 1980 ACR and the new ACR/EULAR systemic sclerosis (SSc) classification criteria in patients with limited cutaneous SSc. Third systemic sclerosis book program. Abstract book 2014, page 8.
6. LeRoy C, Medsger T. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *Journal Rheum* 2001; 28(7):1573-76.
7. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1747-55.
8. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatol* 2015; 54:1454-8.
9. Andreasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR/EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1788-92.
9. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J *et al.* 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Systemic Sclerosis Outperform the 1980 Criteria: Data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res* 2015; 67(4):582-7.