

EPIMAR

Enfermedades Pulmonares Intersticiales
de Mecanismo Autoinmune de Argentina



ENFERMEDADES AUTOINMUNES

NEUMONÍA INTERSTICIAL CON HALLAZGOS AUTOINMUNES.

Criterios de clasificación para neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes.

1. Presencia de neumonitis intersticial (por TCAR o biopsia quirúrgica) y,
2. Exclusión de etiologías alternativas y,
3. No cumplir criterios de clasificación para alguna enfermedad de tejido conectivo definida y,
4. Al menos un factor de al menos dos de los siguientes dominios:
 - A. Dominio clínico
 - B. Dominio serológico
 - C. Dominio morfológico

A. Dominio clínico

1. Hiperqueratosis digital distal (“manos de mecánico”)
2. Úlceras digitales puntiformes
3. Artritis, poliartritis o rigidez matinal > 60 minutos
4. Telangiectasias palmares
5. Fenómeno de Raynaud
6. Edema digital inexplicable
7. Rash sobre la superficie extensora digital (signo de Gottron)

B. Dominio serológico

1. ANAs a títulos $\geq 1:320$ patrón homogéneo, moteado, difuso ó, ANAs a cualquier título patrón nucleolar ó centromérico.
2. Factor reumatoideo ≥ 2 veces el valor normal
3. Anti-CCP
4. Anti-dsDNA
5. Anti-Ro (SS-A)
6. Anti-La (SS-B)
7. Anti-ribonucleoproteína (RNP)

8. Anti-Smith (Sm)
9. Anti-topoisomerasa (Scl-70)
10. Anti-tRNA sintetasa (ej: Jo-1, PL-7, PL-12; otros: EJ, OJ, KS, Zo, tRS)
11. Anti-PM-Scl
12. Anti-MDA-5

C. Dominio morfológico

1. Patrón radiológico sugestivo por TCAR:

- a. Neumonía intersticial no específica (NINE)
- b. Neumonía organizativa (NO)
- c. Superposición NINE + NO
- d. Neumonía intersticial linfoidea (LIP)

2. Patrón histopatológico por biopsia quirúrgica:

- a. NSIP
- b. OP
- c. Superposición NSIP + OP
- d. LIP
- e. Infiltrado intersticial linfoideo con centros germinales
- f. Infiltrado linfoplasmocitario difuso (con o sin folículos linfocitos)

3. Compromiso multi-compartmental (adicional a la neumonitis intersticial):

- a. Derrame o engrosamiento pleural, no atribuible a otra causa
- b. Derrame o engrosamiento pericárdico, no atribuible a otra causa
- c. Enfermedad de las vías aéreas[#], no atribuible a otra causa (por espirometría, imágenes o histopatología)
- d. Vasculopatía pulmonar, no atribuible a otra causa

TCAR: tomografía computada de alta resolución. ANAs: anticuerpos anti-nucleares

Fischer A, Antoniou K, Brown K on behalf of the "ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD". An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015.

ARTRITIS REUMATOIDEA

Criterios de clasificación 2010 para la Artritis Reumatoidea.	
Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.	
Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 2569–81.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

Criterios de clasificación ACR/EULAR 2013 de Esclerosis Sistémica establecida.		
Esclerosis de la piel de ambas manos proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)		9
Esclerosis de la piel de los dedos	“puffy fingers” o “en salchicha” en la totalidad de los dedos	2
	Esclerodactilia (distal a MCF y proximal a IFP)	4
Lesiones en las yemas de los dedos	Úlceras en las yemas de los dedos	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos (<i>pitting scars</i>)	3
Telangiectasias		2
Anomalías de los capilares del lecho ungueal típicas de la esclerodermia		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial		2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos característicos de la esclerosis sistémica:	anticentrómero antitopoisomerasa tipo I (anti-Scl 70) anti RNA polimerasa III	3
La puntuación total se determina sumando el puntaje máximo de cada categoría		
Pacientes con puntuación >= a 9 son clasificados como esclerosis sistémica definida		
Criterios de exclusión:		
1) Esclerodermia sin esclerodactilia		
2) Síndromes esclerodermiformes		

Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, 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.

Esclerosis Sistémica <i>sine</i> esclerodermia
Raynaud/puffy hands +
anticuerpos y/o capilaroscopia alterada +
<p>Daño visceral SIGNIFICATIVO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipomotilidad esofágica distal - Enfermedad pulmonar intersticial o Hipertensión arterial pulmonar - Compromiso cardíaco típico - Crisis renal esclerodérmica

Avouac J. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011; 70: 476–81.

Bellando-Randone S. Very Early Systemic Sclerosis and Pre-systemic Sclerosis: Definition, Recognition, Clinical Relevance and Future Directions. Curr Rheumatol Rep.

MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA

Criterios de Dermato/polimiositis 1975	
Debilidad proximal simétrica que progresa en semanas o meses.	
Biopsia muscular con evidencia de miopatía inflamatoria.	
Elevación de enzimas musculares séricas	
Electromiografía con características de miopatía.	
Erupción cutánea típica de dermatomiositis.	
Diagnóstico	Número de criterios
Definitivo	4
Probable	3
Posible	2

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med. 1975; 292:344–7.

Criterios de Dermato/polimiositis 2017	
Edad de inicio del primer síntoma que está relacionada con la enfermedad (años)	Puntos
≤ 17 años	0
18-39 años	1.3
≥ 40 años	2.1
Debilidad muscular	Puntos
Debilidad simétrica objetiva, generalmente progresiva, de las extremidades superiores proximales (tal como se define en las pruebas musculares manuales u otras pruebas objetiva)	0.7
Debilidad simétrica objetiva, generalmente progresiva, de las extremidades inferiores proximales (tal como se define en las pruebas musculares manuales u otras pruebas objetiva)	0.8
Los flexores del cuello son relativamente más débiles que los extensores del cuello (según lo definen las pruebas manuales de músculos u otras pruebas de fuerza objetiva).	1.9

En las piernas, los músculos proximales son relativamente más débiles que los músculos distales (como se define en las pruebas musculares manuales u otras pruebas de fuerza objetiva).	0.9
Manifestaciones cutáneas	Puntos
Erupción Heliotropo Parches morados, de color lila-lila o eritematosos sobre los párpados o en una distribución periorbital, a menudo asociada con edema periorbital.	3.1
Pápulas de Gottron Pápulas eritematosas a cruces sobre las superficies extensoras de las articulaciones, que a veces son escamosas. Puede ocurrir sobre las articulaciones de los dedos, codos, rodillas, maléolos y dedos de los pies.	2.1
Signo de Gottron Máculas eritematosas a violáceas sobre las superficies extensoras de las articulaciones, que no son palpables.	3.3
Otras manifestaciones clínicas	Puntos
Disfagia o dismotilidad esofágica. Dificultad para tragar o evidencia objetiva de motilidad anormal del esófago.	0.7
Mediciones de laboratorio	Puntos
Anti-Jo-1 (anti-histidil-tRNA sintetasa) anticuerpo presente Pruebas de autoanticuerpos en suero realizadas con pruebas estandarizadas y validadas, que muestran resultados positivos.	3.9
Niveles séricos elevados de creatina quinasa (CK) o lactato deshidrogenasa (LDH) o aspartato aminotransferasa (ASAT / AST / SGOT) o alanina aminotransferasa (ALAT / ALT / SGPT) Los valores de prueba más anormales durante el curso de la enfermedad (nivel absoluto más alto de enzima) por encima del límite superior relevante de la normalidad.	1.3
Biopsia muscular características-presencia de:	Puntos
Infiltración endomisial de células mononucleares que rodean, pero no invaden, las miofibras. La biopsia muscular revela que las células mononucleares endomisiales se apoyan en el sarcolema de fibras no necróticas sanas, pero no hay una invasión clara de las fibras musculares.	1.7
Infiltración perimisial y / o perivascular de células mononucleares Las células mononucleares están ubicadas en el perimisio y / o ubicadas alrededor de los vasos sanguíneos (en los vasos perimisarios o endomisiales)	1.2

Atrofia perifascicular La biopsia muscular revela varias filas de fibras musculares, que son más pequeñas en la región perifascicular que las fibras ubicadas más centralmente.	1.9
Vacuolas bordeadas. Las vacuolas bordeadas son azuladas por la tinción con hematoxilina y eosina y rojizas por la tinción con tricromo de Gomori modificado.	3.1
VALORES DE REFERENCIA:	
<ul style="list-style-type: none"> • No clasificado como MII: puntuación de <5.3 (<6.5 con biopsia muscular) • Posible MII: puntuación de 5.3-5.49 (6.5 - 6.69 con biopsia muscular) • Probable MII: puntuación de 5.5 - 7.49 (6.7 - 8.69 con biopsia muscular) • MII definitivo: puntuación de ≥ 7.5 (≥ 8.7 con biopsia muscular) 	

Lundberg IEI. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. Ann Rheum Dis 2017;76: 2955-1964.

Criterios para Síndrome Anti-Sintetasa

Test serológico positivo para anticuerpos anti-tRNA sintetasa;

más al menos una de las siguientes condiciones:

- Evidencia de miositis por criterios de Bohan and Peter
- Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial por criterios ATS
- Evidencia de artritis por examen clínico, hallazgos radiográficos o auto-reportado por el paciente
- Fiebre persistente inexplicable
- Fenómeno de Raynaud
- Manos de mecánico

Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? Chest 2010; 138: 1464-74.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Criterios de clasificación ACR-EULAR 2017 para Síndrome de Sjögren primario.

Item	Puntaje
Biopsia de glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal score \geq 1.3	3
Anti-SSA (Ro) +	3
Ocular staining score \geq 5 (or van Bijsterveld score \geq 4) en al menos un ojo	1
Test de Schirmer \leq 5 mm/5 min en al menos un ojo	1
Flujo de salivación no estimulada \leq 0.1 ml/min	1
Criterios de Exclusión:	
<ul style="list-style-type: none"> ● Historia de terapia radiante en cabeza y cuello ● Infección por hepatitis C activa (con PCR positiva) ● Síndrome de inmunodeficiencia adquirida ● Sarcoidosis ● Amiloidosis ● Enfermedad de injerto contra huésped ● Enfermedad por IgG4 	
<p><i>La clasificación como SS se aplica a cualquier individuo que reúna criterios de inclusión, no tenga ninguna condición considerada criterio de exclusión y tenga puntaje \geq 4.</i></p>	

Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69: 35-45.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Criterios de clasificación ACR 1997

1. Erupción malar: eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar a los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente, y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico
4. Úlceras bucales: ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico
5. Artritis: artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame
6. Serositis: Pleuritis: claro antecedente de dolor pleurítico, frote o signos de derrame pleural Pericarditis: comprobada por electrocardiograma, frote o signos de derrame pericárdico
7. Afectación renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5 g/día o mayor de 3+ si no se ha cuantificado Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica: Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p. ej., uremia, cetoacidosis, desequilibrio electrolítico Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; p. ej., uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico
9. Afectación hematológica: Anemia hemolítica: con reticulocitosis Leucopenia: menos de 4.000/mm ³ en dos o en más ocasiones Linfopenia: menos de 1.500/mm ³ en dos o más ocasiones Trombocitopenia: menos de 100.000/mm ³ en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración
10. Alteración inmunológica: Anti-ADN: título anormal de anticuerpos contra ADN nativo, o bien Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en: o Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM o Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o o Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de Treponema pallidum o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs)
11. Anticuerpos antinucleares: un título anormal de ANA por

inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico

Se requiere la presencia simultánea o secuencial de 4 criterios o más para clasificación como lupus eritematoso sistémico.

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

Criterios clasificatorios LES SLICC 2012

Criterios clínicos

Lupus cutáneo agudo	Eritema malar lúpico (no se incluye el eritema discoide malar), lupus ampollar, variante de lupus eritematoso sistémico con necrólisis epidérmica tóxica, eritema lúpico maculopapular, eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis) o Lupus cutáneo subagudo (lesiones psoriasiformes no induradas o lesiones anulares policíclicas que resuelven sin dejar cicatrices, a veces con despigmentación posinflamatoria o telangiectasias)
Lupus cutáneo crónico	Erupción discoide clásica, erupción discoide localizada (por encima del cuello), erupción discoide generalizada (por encima y por debajo del cuello), lupus hipertrófico (verrugoso), paniculitis lúpica (profunda), lupus mucoso, lupus eritematoso tumidus, lupus pernio o Superposición lupus discoide/líquen plano
Alopecia no cicatrizal	Pérdida de cabello o fragilidad capilar con rotura de cabello visible (en ausencia de otras causas, como alopecia areata, drogas, deficiencia de hierro, y alopecia androgénica)
Úlceras orales o nasales	Úlceras en paladar, boca y lengua o Úlceras nasales (en ausencia de otras causas, tales como vasculitis, enfermedad de Behçet, infección [herpesvirus], enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva, y alimentos ácidos)
Enfermedad articular	Sinovitis que afecta ≥ 2 articulaciones, caracterizada por hinchazón o derrame

	<ul style="list-style-type: none"> o Dolor en ≥ 2 articulaciones y rigidez matinal durante al menos 30 min
Serositis	<ul style="list-style-type: none"> Pleuresía típica durante más de 1 día, derrames pleurales, o roce pleural o Dolor pericárdico típico (dolor en decúbito que mejora al sentarse hacia adelante) durante más de 1 día, derrame pericárdico, frote pericárdico o pericarditis por electrocardiografía en ausencia de otras causas (p. ej., infección, uremia, síndrome de Dressler)
Manifestaciones renales	<ul style="list-style-type: none"> Relación entre las concentraciones urinarias de proteína y creatinina (o proteína en orina de 24 h) que representa 500 mg de proteína/24 h o Cilindros hemáticos
Manifestaciones neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> Convulsiones, psicosis, mononeuropatía múltiple (en ausencia de otras causas conocidas tales como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía periférica o craneal (en ausencia de otras causas conocidas tales como vasculitis primaria, infección, y diabetes mellitus) o Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas, incluyendo causas tóxicas y metabólicas, uremia, o drogas)
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
Leucopenia o linfopenia	<ul style="list-style-type: none"> Leucopenia: $< 4.000/mm^3$ al menos una vez (en ausencia de otras causas conocidas como síndrome de Felty, drogas, e hipertensión portal) o Linfopenia: $< 1.000/mm^3$ al menos una vez (en ausencia de otras causas conocidas como corticosteroides, drogas, e infecciones)
Trombocitopenia	Trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) al menos una vez en ausencia de otras causas conocidas como drogas, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica trombótica
Criterios inmunológicos	
ANA	Nivel de ANA por encima del rango de referencia de laboratorio
Anti-DNA de doble cadena	Nivel de anticuerpos anti-DNA de doble cadena por encima del rango de laboratorio (o > 2 veces el rango de referencia en caso de prueba de ELISA)

Anti-Sm	Presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm
Antifosfolípido	Positivo para anticuerpos antifosfolípidos determinado por uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Resultado positivo de la prueba para anticoagulante lúpico - Resultado falso-positivo de la prueba de reagina plasmática rápida - Título medio o elevado de anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG o IgM) - Resultado positivo para anti-beta2-gluco proteína I (IgA, IgG o IgM)
Bajo complemento	Bajo C3, C4 o Bajo CH50
Prueba de Coombs directa	Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica
<i>La clasificación requiere al menos 4 de los 17 criterios, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico o nefritis lúpica demostrada por biopsia.</i>	

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686.

Criterios LES EULAR/ACR 2019	
Manifestaciones clínicas	Puntuación
Constitucional	
fiebre	2
Hematológico	
leucopenia	3
trombocitopenia	4
hemólisis autoinmune	4

Neurológico	
delirio	2
psicosis	3
convulsiones	5
Cutáneo-mucoso	
alopecia sin cicatrices	2
llagas en la cavidad bucal	2
lupus cutáneo subagudo o discoide	4
lupus cutáneo agudo	6
Membranas serosas	
derrame en la cavidad pleural o en la cavidad pericárdica	5
pericarditis aguda	6
Articular-muscular	
inflamación de ≥ 2 articulaciones	6
Renal	
proteinuria $>0,5$ g/24 h	4
Biopsia renal:	
clase II o V de NL	8
clase III o IV de NL	10
Inmunológicos	
Anticuerpos antifosfolípidos	
anticardiolipinas, anti- $\beta 2$ GP1 o anticoagulante lúpico	2
Sistema del complemento	
concentración reducida de C3 o C4	3
concentración reducida de C3 y C4	4
Anticuerpos específicos del LES	
- anti-dsDNA o	6
- anti-Sm	6

- ***Todos los pacientes deben tener al menos ANA > 1/80 (criterio de entrada)***
- ***Los pacientes deben tener más de 10 puntos para clasificar como LES***
- ***Sólo cuenta el criterio más alto en una categoría dada***
- ***La clasificación e LES requiere al menos un criterio del dominio clínico***

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1400-1412.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Criterios de Alarcón Segovia

Criterio serológico

Anti-RNP positivo a títulos altos ($\geq 1/1.600$ por hemaglutinación)

Criterios clínicos

- Edema de manos
- Sinovitis
- Miositis (demostrada por datos de laboratorio o biopsia)
- Fenómeno de Raynaud
- Acrosclerosis (con o sin escleroderma proximal)

Diagnóstico: Criterio serológico y al menos 3 criterios clínicos, uno de los cuales debe ser sinovitis o miositis

Alarcon-Segovia D, Villarreal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies.* Amsterdam: Elsevier Science 1987: 33–40.