

Síndrome poliadenopático en el lupus eritematoso sistémico: características y desarrollo de un modelo de riesgo predictivo

Autores: Helena Falcó i Gandia¹, Tarek Salman-Monte², Blanca Sánchez González³, Irene Carrión-Barberà²

¹Universitat Pompeu Fabra, Facultad de Medicina; ² Servicio de Reumatología, Hospital del Mar (Barcelona); ³ Servicio de Hematología, Hospital del Mar (Barcelona)

Introducción

El síndrome poliadenopático (SP) es una manifestación común del lupus eritematoso sistémico (LES), que afecta hasta el 25% de los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad o durante las recaídas. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades infecciosas, autoinmunes y condiciones malignas como el linfoma. Identificar a los pacientes con mayor riesgo de SP es crucial para el diagnóstico y el tratamiento.

Objetivos

Determinar la prevalencia de SP en LES, identificar factores asociados y desarrollar un modelo predictivo de riesgo. Describir la prevalencia del linfoma y sus características en pacientes con SP.

Métodos

Estudio retrospectivo de casos y controles donde se revisaron 688 historias clínicas. Los casos (LES con SP) fueron emparejados por edad y por sexo con 2 controles (LES sin SP). Se realizaron dos análisis univariantes (SP versus no SP; linfoma vs. el resto) mediante pruebas no paramétricas con ajuste de Bonferroni. Desarrollamos un modelo predictivo de riesgo de SP mediante un análisis de regresión logística con variables con diferencias en el análisis univariante y utilizando un conjunto de datos dividido en un 70% de entrenamiento y un 30% de pruebas. El rendimiento del modelo se validó con varias métricas, como la AUC.

Resultados

Se incluyeron 30 casos y 60 controles, con una prevalencia de SP del 4.4%. Los casos presentaron una frecuencia significativamente mayor de exfumadores (más de 1 año sin fumar) ($p=0.001$), enfermedades autoinmunes asociadas ($p=0.015$), anti-dsDNA+ ($p=0.015$), anti-Ro60+ ($p=0.01$), anti-Ro52+ ($p=0.026$), anti-La+ ($p=0.004$), niveles bajos de C4 ($p=0.006$), niveles bajos de CH50 ($p=0.000$), cualquier hipocomplementemia ($p=0.003$) y trombocitopenia ($p=0.009$) en algún momento desde el inicio de la enfermedad, como se muestra en la **Tabla 1**.

La prevalencia de linfoma fue del 0.3% en la cohorte de LES y del 6.7% en los pacientes con SP. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos con y sin linfoma en relación con los exfumadores (50% vs. 5.7%, $p=0.041$) y anti-La+ (100% vs. 20.5%, $p=0.041$).

El modelo predictivo de SP se compuso de 8 variables: anti-Ro60+, bajo CH50, edad al diagnóstico, anti-dsDNA+, anti-Ro52+, trombocitopenia, enfermedades autoinmunes asociadas y tabaquismo (**Tabla 2**). Aunque solo anti-Ro60+, bajo CH50 y la edad al diagnóstico fueron estadísticamente significativos, incluir las demás variables mejoró el rendimiento del modelo. El modelo alcanzó una precisión del 90.2%, una exactitud del 91%, una sensibilidad del 91%, una especificidad del 88.2%, una tasa de falsos positivos del 11.8%, una tasa de falsos negativos del 9%, una tasa de falsas alarmas del 4% y un AUC del 97% (**Imagen 1**).

| Variables | Casos (N=30) | Controles (N=60) | P valor |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Mujeres | 27 (90%) | 55 (92%) | 1 |
| Grupo étnico | | | 0.129 |
| - Blanco | 16 _a (53%) | 44 _a (73%) | |
| - Negro | 1 _a (3.3%) | 0 _a (0%) | |
| - Latinoamericano | 8 _a (27%) | 13 _a (22%) | |
| - Asiático | 1 _a (3.3%) | 2 _a (3.3%) | |
| - Árabe | 3 _a (10%) | 1 _a (1.7%) | |
| Edad actual | 52 (42.75, 63.25) | | 0.236 |
| Edad al diagnóstico | 39.71 (31.46, 52.43) | | 0.026 |
| Tiempo (años) desde el diagnóstico | 10.63 (6.19, 14.85) | | 0.026 |
| Edad a la adenopatía (años) | 42.92 (34.25, 52.75) | | |
| Fumador | | | 0.001 |
| - Nunca | 18 _a (60%) | 42 _a (70%) | |
| - Activo | 6 _a (20%) | 18 _a (30%) | |
| - Exfumador | 6 _a (20%) | 0 _a (0%) | |
| Erupción cutánea ¹ | 16 (53%) | 41 (68%) | 0.164 |
| Lupus discoide ¹ | 3 (10%) | 7 (12%) | 1 |
| Fotosensibilidad ¹ | 17 (57%) | 39 (65%) | 0.442 |
| Aftas orales ¹ | 20 (67%) | 34 (57%) | 0.361 |
| Artritis ¹ | 29 (97%) | 56 (93%) | 0.661 |
| Serositis ¹ | 6 (20%) | 5 (8.3%) | 0.111 |
| Renal ¹ | 6 (20%) | 20 (33%) | 0.188 |
| Neurológico ¹ | 4 (13%) | 6 (10%) | 0.726 |
| Hematológico ¹ | 24 (80%) | 40 (67%) | 0.188 |
| Inmunológico ¹ | 26 (87%) | 40 (67%) | 0.05 |
| ANA ¹ | 29 (97%) | 59 (98%) | 1 |
| Cumple criterios ACR97 ¹ | 28 (93%) | 53 (90%) | 0.712 |
| Puntuación ACR97 | 23 (20, 25) | 20 (18, 26) | 0.34 |
| Cumple criterios EULAR/ACR 2019 | 29 (97%) | 56 (93%) | 0.661 |
| Puntuación EULAR/ACR | 23 (20, 25) | 20 (18, 26) | 0.34 |
| Otras enfermedades autoinmunes asociadas | 22 (76%) | 29 (48%) | 0.014 |

| | | | |
|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| -Portador de anticuerpos antifosfolípidos | 9 _a (38%) | 19 _a (66%) | |
| -Síndrome antifosfolípido clínico | 1 _a (4.2%) | 0 _a (0%) | |
| -Síndrome de Sjögren | 2 _a (8.3%) | 2 _a (6.9%) | |
| -Artritis reumatoide | 8 _a (33%) | 6 _a (21%) | |
| -Esclerodermia | 1 _a (4.2%) | 1 _a (3.4%) | |
| -Miositis | 1 _a (4.2%) | 1 _a (3.4%) | |
| -Otros | 1 _a (4.2%) | 0 _a (0%) | |
| Anti-dsDNA+# | 23 (77%) | 30 (50%) | 0.015 |
| Anti-Ro60+# | 18 (60%) | 19 (32%) | 0.010 |
| Anti-Ro52+# | 12 (40%) | 11 (18%) | 0.026 |
| Anti-Sm+# | 7 (23%) | 13 (22%) | 0.858 |
| Anti-RNP+# | 12 (40%) | 21 (35%) | 0.643 |
| Anti-La+# | 12 (40%) | 8 (13%) | 0.004 |
| Anti-cardiolipina IgM+# | 3 (10%) | 9 (15%) | 0.547 |
| Anti-cardiolipina IgG+# | 4 (14%) | 6 (10%) | 0.722 |
| β-2-glicoproteína IgM+# | 4 (14%) | 4 (6.7%) | 0.43 |
| β-2-glicoproteína IgG+# | 2 (6.9%) | 5 (8.3%) | 1 |
| Anticuerpo anticoagulante lúpico+# | 10 (34%) | 15 (25%) | 0.351 |
| Cualquier anticuerpo antifosfolípido+# | 14 (48%) | 23 (38%) | 0.372 |
| C3 bajo# | 19 (63%) | 27 (45%) | 0.101 |
| C4 bajo# | 13 (43%) | 10 (17%) | 0.006 |
| CH50 bajo# | 11 (37%) | 50 (83%) | 0.000 |
| Cualquier complemento bajo# | 24 (80%) | 28 (47%) | 0.003 |
| Leucopenia# | 20 (67%) | 29 (48%) | 0.100 |
| Linfopenia# | 22 (73%) | 35 (58%) | 0.164 |
| Trombocitopenia# | 1 (3.4%) | 16 (27%) | 0.009 |

Tabla 1. Características de los casos y controles. En negrita= $p<0.05$. Las variables categóricas se expresan como frecuencia absoluta (frecuencia relativa) y las variables continuas como mediana (rang intercuartílico). # Indica que esta variable fue medida en cualquier momento desde el inicio del LES. Indica un criterio de ACR97. A,b indica el resultado del análisis post-hoc, presentando diferencias estadísticamente significativas si las letras son diferentes.

| Variable | Coefficiente | Odds Ratio | Límite inferior CI | Límite superior 95% CI | P valor |
|---------------------------|--------------|------------|--------------------|------------------------|--------------|
| Alguna vez anti-dsDNA+ | -1.06 | 3.47e-01 | 3.82 | 2.73 | 0.310 |
| Alguna vez anti-Ro60+ | -3.38 | 3.4e-02 | 1.03e-03 | 0.32 | 0.017 |
| Alguna vez anti-Ro52+ | -1.03 | 3.57e-01 | 1.01e-02 | 6.53 | 0.497 |
| Alguna vez CH50 bajo | 3.59 | 3.61e+01 | 3.88e | 996.91 | 0.007 |
| Alguna vez plaquetopenia | 19.52 | 2.99e+08 | 4.16e-99 | NA | 0.994 |
| Other diseases associated | -1.26 | 2.84e-01 | 1.51e-02 | 3.44 | 0.335 |
| Fumador | 0.03 | 1.03e+00 | 7.63e-02 | 17.14 | 0.980 |
| Edad al diagnóstico | 0.17 | 1.18e+00 | 1.07e+00 | 1.4 | 0.007 |

Tabla 2. Variables incluidas en el modelo predictivo para presentar SP.

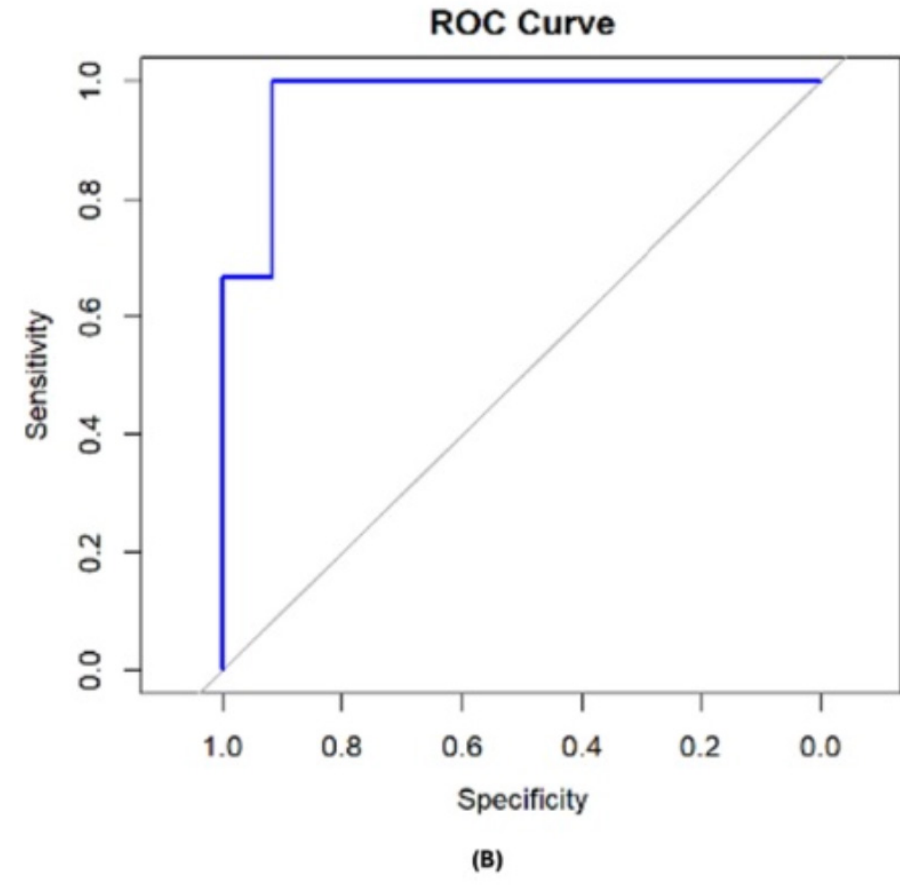


Imagen 1: Curva Característica Operativa del Receptor (ROC). Análisis del modelo predictivo.

Conclusión

El SP en el LES está asociado con factores clínicos y serológicos, incluyendo el antecedente de tabaquismo, enfermedades autoinmunes asociadas, varios autoanticuerpos, trombocitopenia e hipocomplementemia. El riesgo de linfoma en pacientes con SP es poco frecuente, pero está relacionado con el tabaquismo y anti-La+. El modelo predictivo que incluyó 8 variables mostró un rendimiento excelente y ofrece una herramienta valiosa para la estratificación del riesgo y la intervención temprana en el SP.