

Agregación de autoinmunidad en familias con fenotipos extremos y Síndrome de Sjögren

Juan Camilo Sarmiento-Monroy, MD.

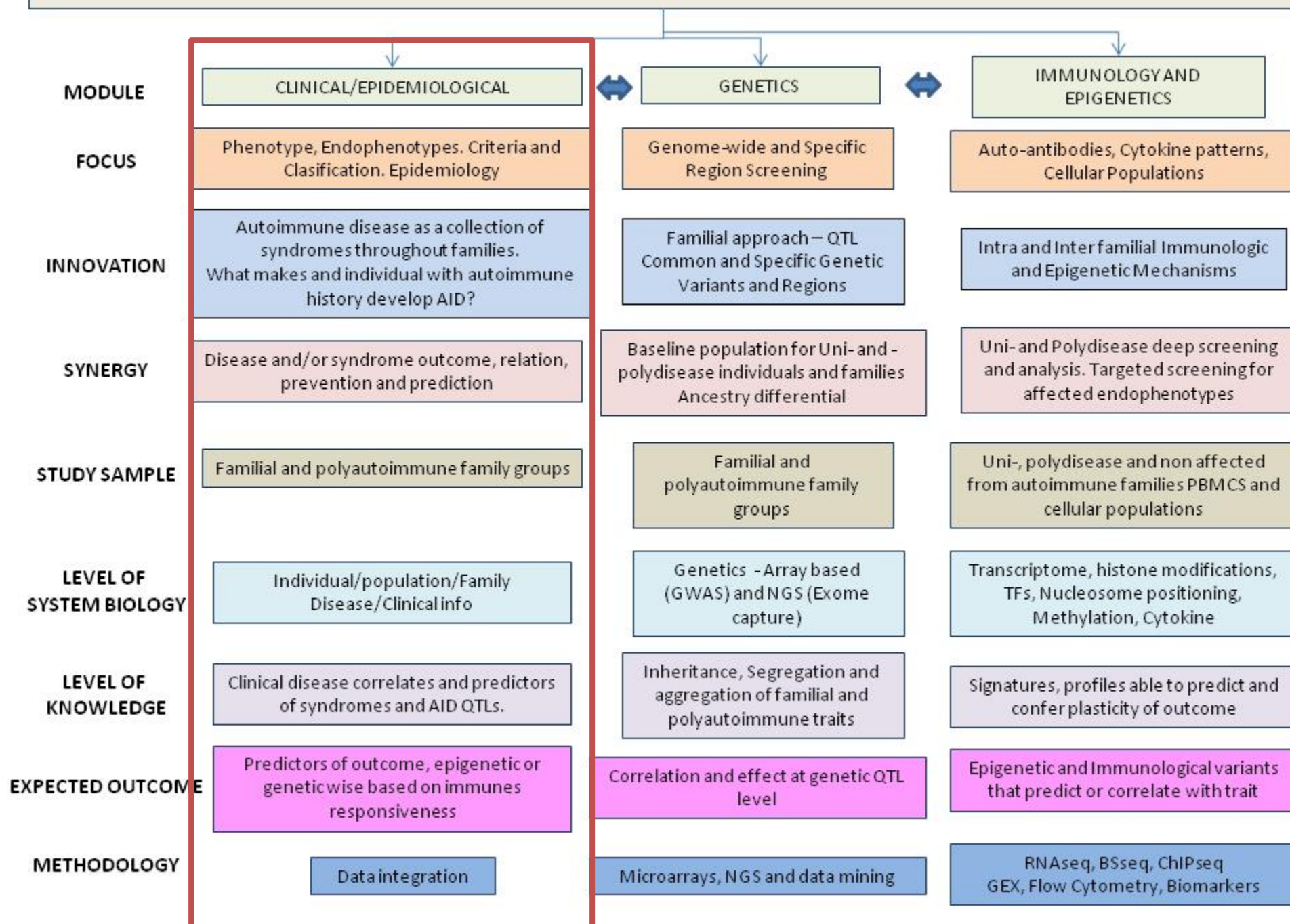
Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario
Bogotá, Colombia



Grupo de Investigación	CENTRO DE ESTUDIO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Descriptores/ Palabras clave	Agregación, Fenotipos Extremos, Síndrome de Sjögren.
Investigador Principal	JUAN CAMILO SARMIENTO-MONROY, MD. Asistente de Investigación. Especialización en Epidemiología (c). Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.
Co-Investigador 1	JUAN-MANUEL ANAYA, MD., PhD. Reumatólogo. Director y Profesor Titular Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.
Co-Investigador 2	ADRIANA ROJAS-VILLARRAGA, MD., Esp. Internista-Reumatóloga. Coordinadora y Profesora Asociada Centro de Estudio de Enfermedades de Enfermedades Autoinmunes. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá.

Duración del Proyecto	12 meses
Fecha de Inicio y Terminación	01-Oct-2012 a 30-Sep-2013
Clasificación del área científica	Ciencias de la Salud – Reumatología
Sector de Aplicación	Autoinmunidad – Inmunología – Genética
Costo General del Proyecto	Presupuesto COLCIENCIAS. Proyecto Mecanismos Comunes de las Enfermedades Autoinmunes.
Nombre Entidades Cofinancieras	COLCIENCIAS. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. CAYRE IPS.

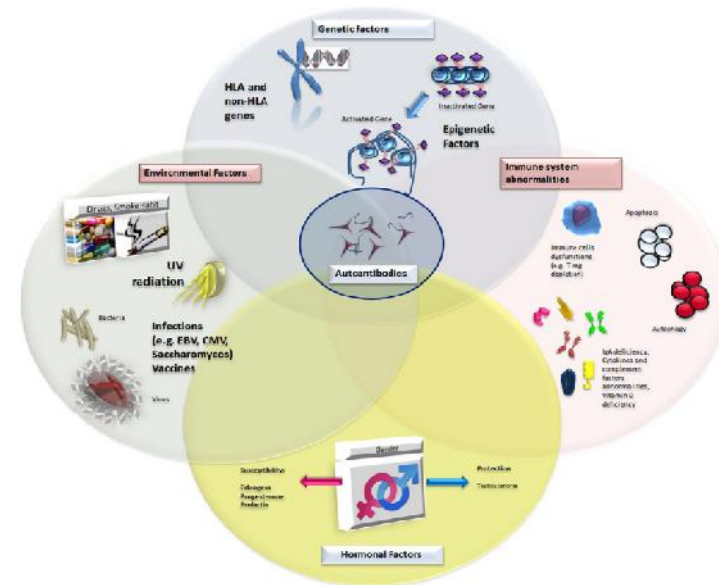
COMMON MECHANISMS IN AUTOIMMUNE DISEASES: IMMUNOLOGICAL, GENETICS AND EPIGENETICS



INTRODUCCIÓN

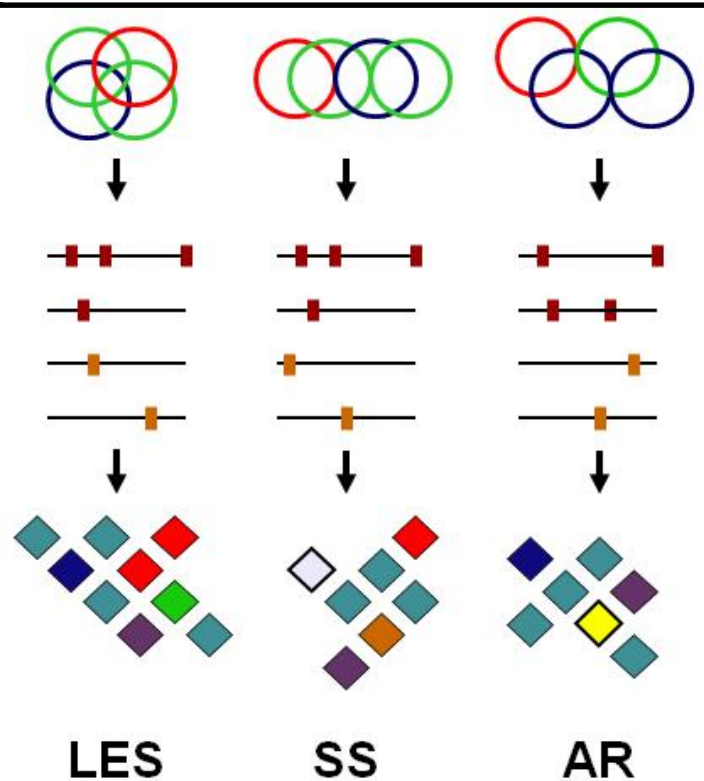
Generalidades

- Enfermedades Autoinmunes
- Rasgos complejos
- Fisiopatología
- Edad de inicio
- Síndrome de Sjögren (SS)
- Tautología autoinmune

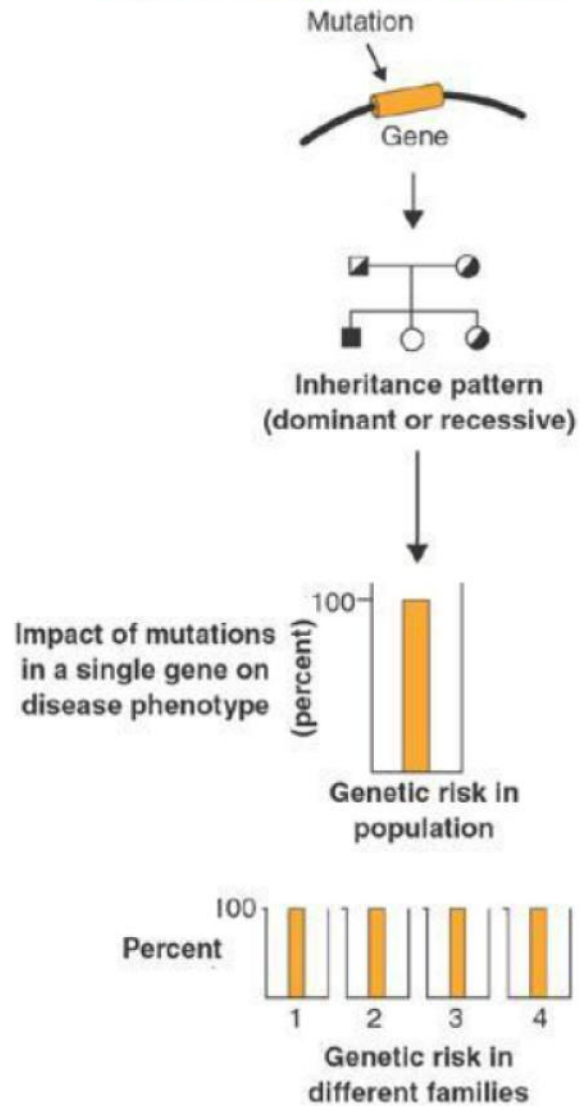


Problemas

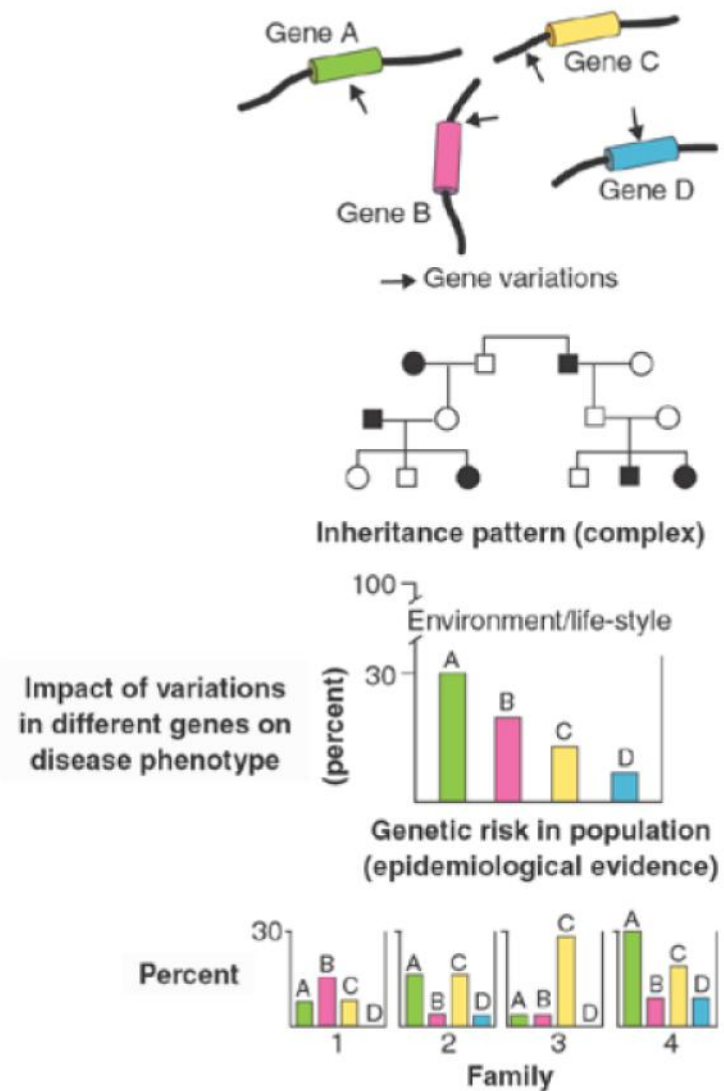
- Modo de herencia no bien establecido
- Contribución genética (concordancia y agregación)
- Agregación en SS
- Utilidad del estudio de fenotipos extremos
- Modelo de Medicina personalizada en Autoinmunidad



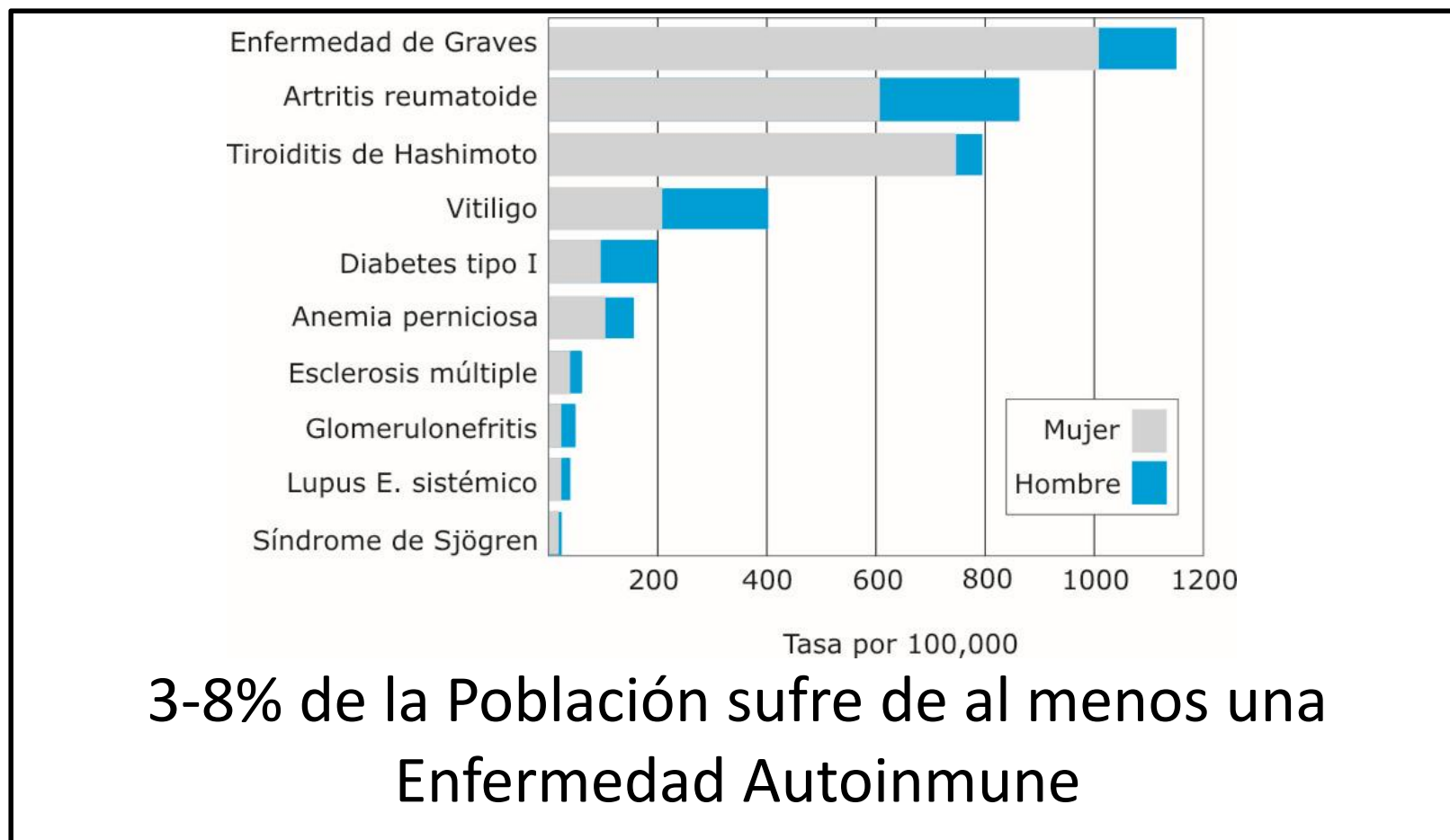
Enfermedad Mendeliana



Enfermedad Multifactorial

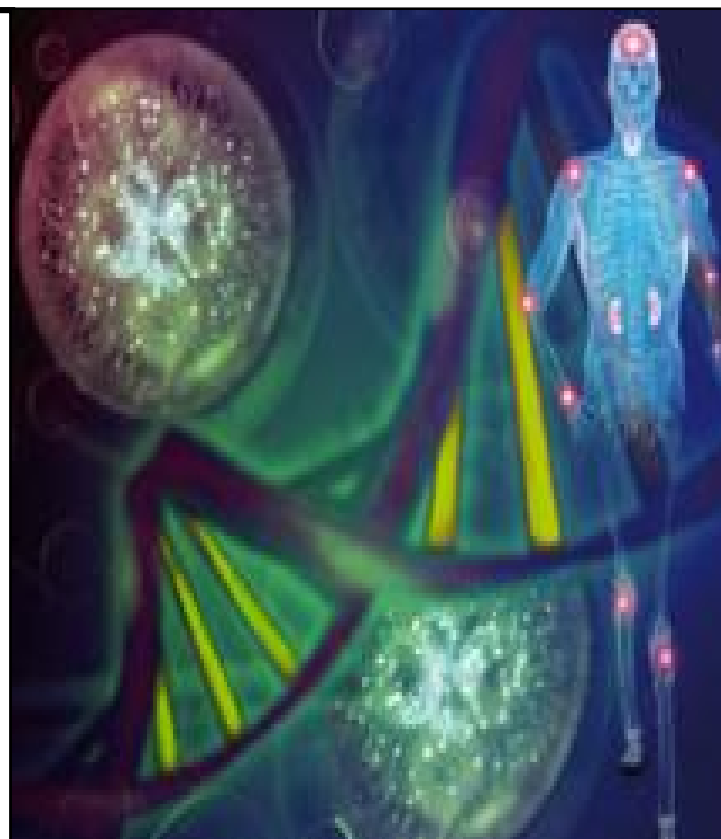


Justificación



Justificación

- SS como la segunda EAI sistémica más frecuente.
- Las EAI afectan principalmente a mujeres en edad fértil.
- Tienen un alto costo y generan un alto impacto en la morbimortalidad.
- La identificación de los mecanismos comunes mejorará nuestra comprensión de estas enfermedades, permitirá predecirlas, prevenirlas y descubrir nuevas opciones de tratamiento.



Pregunta de Investigación

Primaria

¿Cómo se agregan las enfermedades autoinmunes en familias con fenotipos extremos con Síndrome de Sjögren?



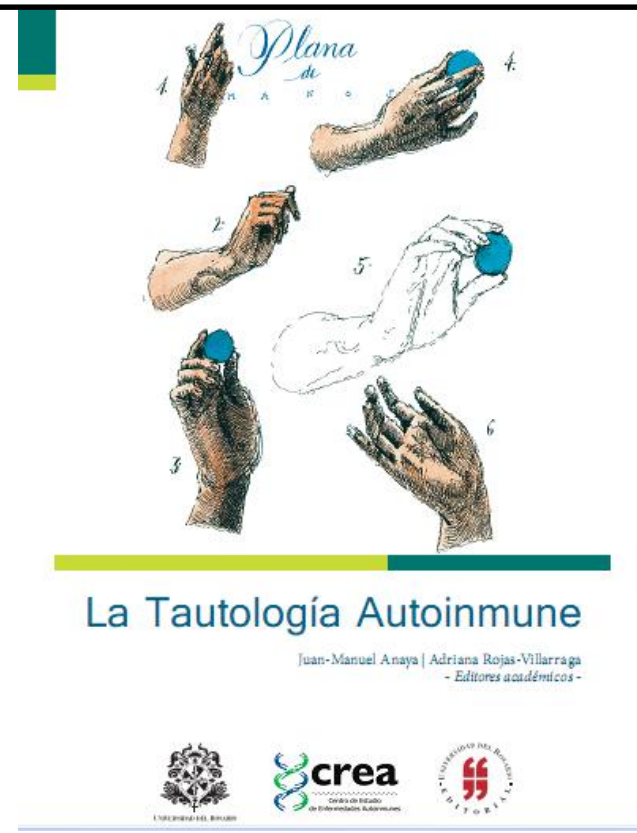
Secundaria

¿Cuál es la importancia y aplicación del estudio de fenotipos extremos en autoinmunidad?



Marco Teórico

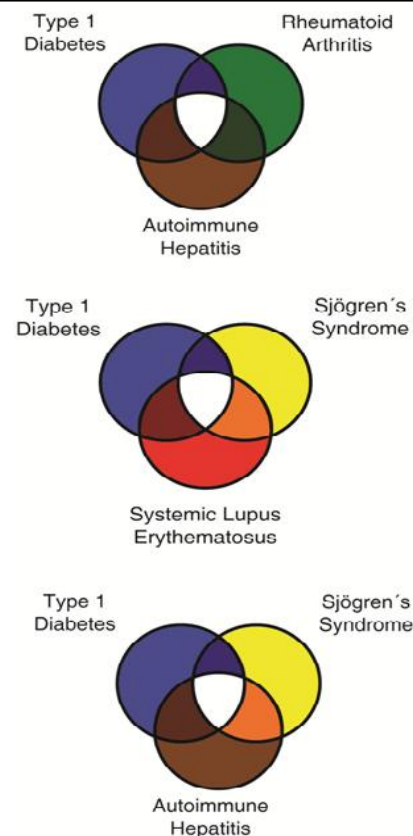
1. La Tautología Autoinmune
2. Agregación familiar de las EAI
3. Síndrome de Sjögren
4. Fenotipos Extremos
5. Medicina personalizada



La Tautología Autoinmune

Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes

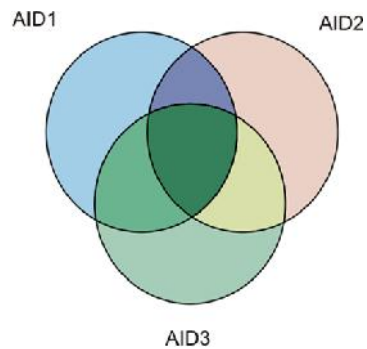
1. Preponderancia femenina
2. Subfenotipos compartidos
3. Severidad en función de la edad de inicio
4. Factores genéticos comunes
5. Agentes medioambientales similares
6. Influencia de la ancestría en el curso clínico
7. Fisiopatología similar
8. Tratamiento similar
9. **Agregación familiar**
10. **Poliautoinmunidad**



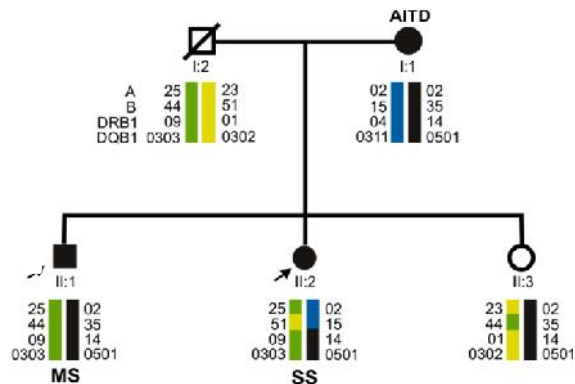
La Tautología Autoinmune

Mecanismos comunes de las enfermedades autoinmunes

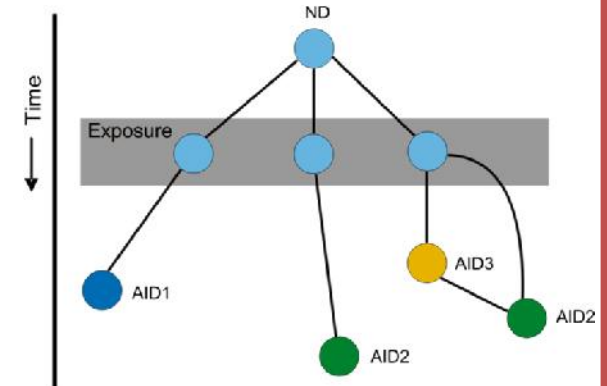
Variantes Comunes / Múltiples Enfermedades



Autoinmunidad Familiar

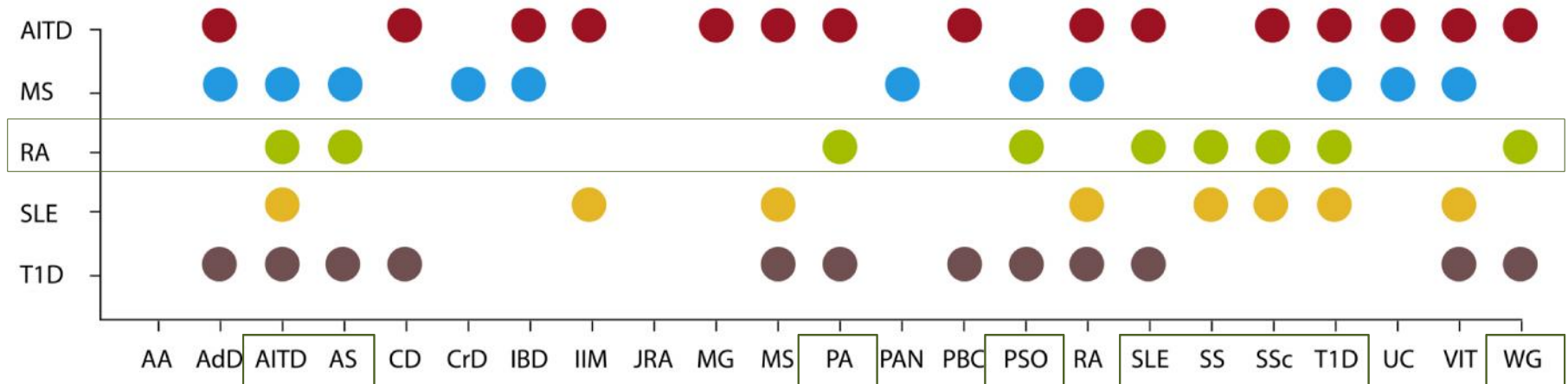


Poliautoinmunidad

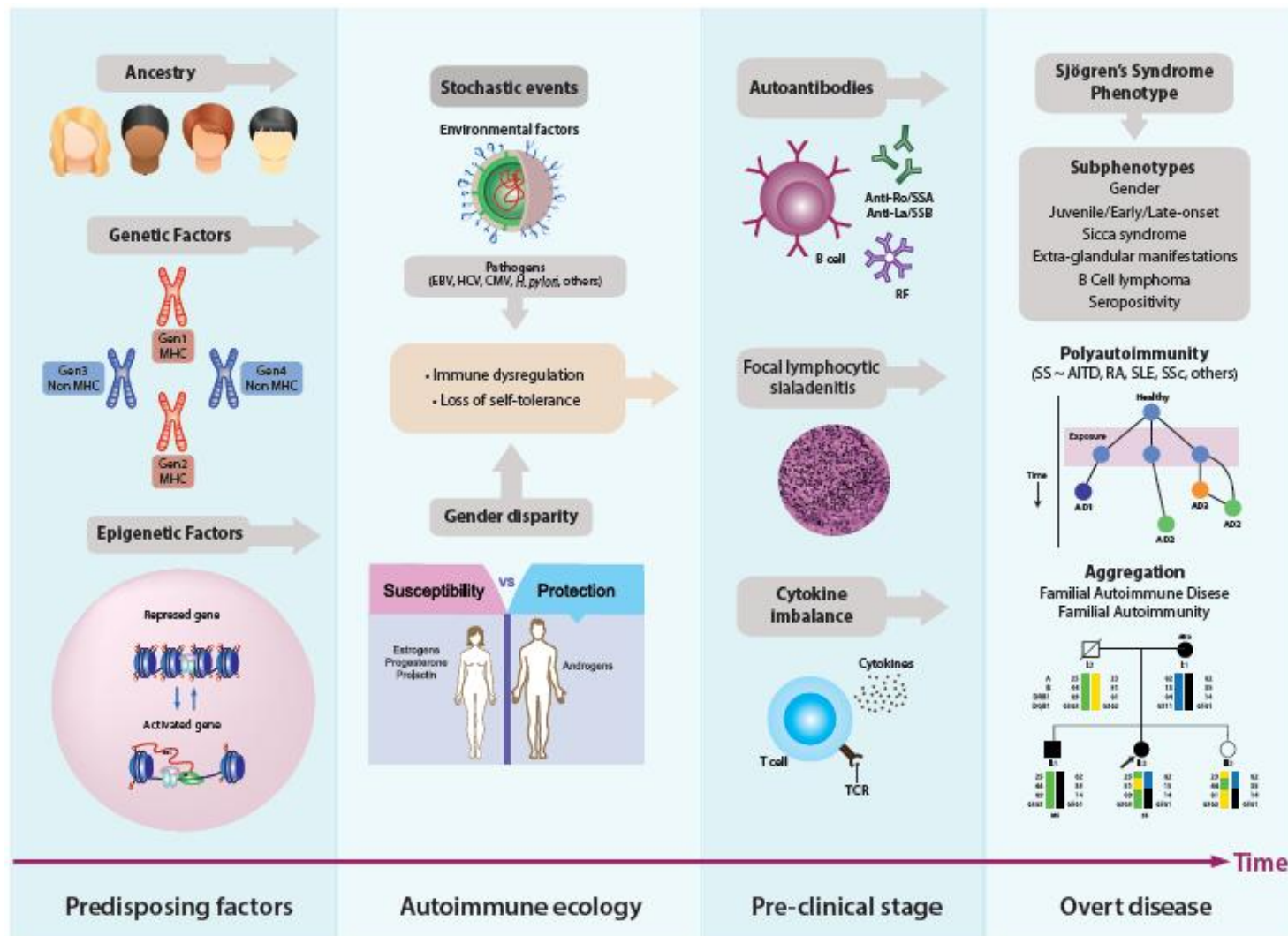


La Tautología Autoinmune

Agregación Familiar



Síndrome de Sjögren



SS y Poliautoinmunidad

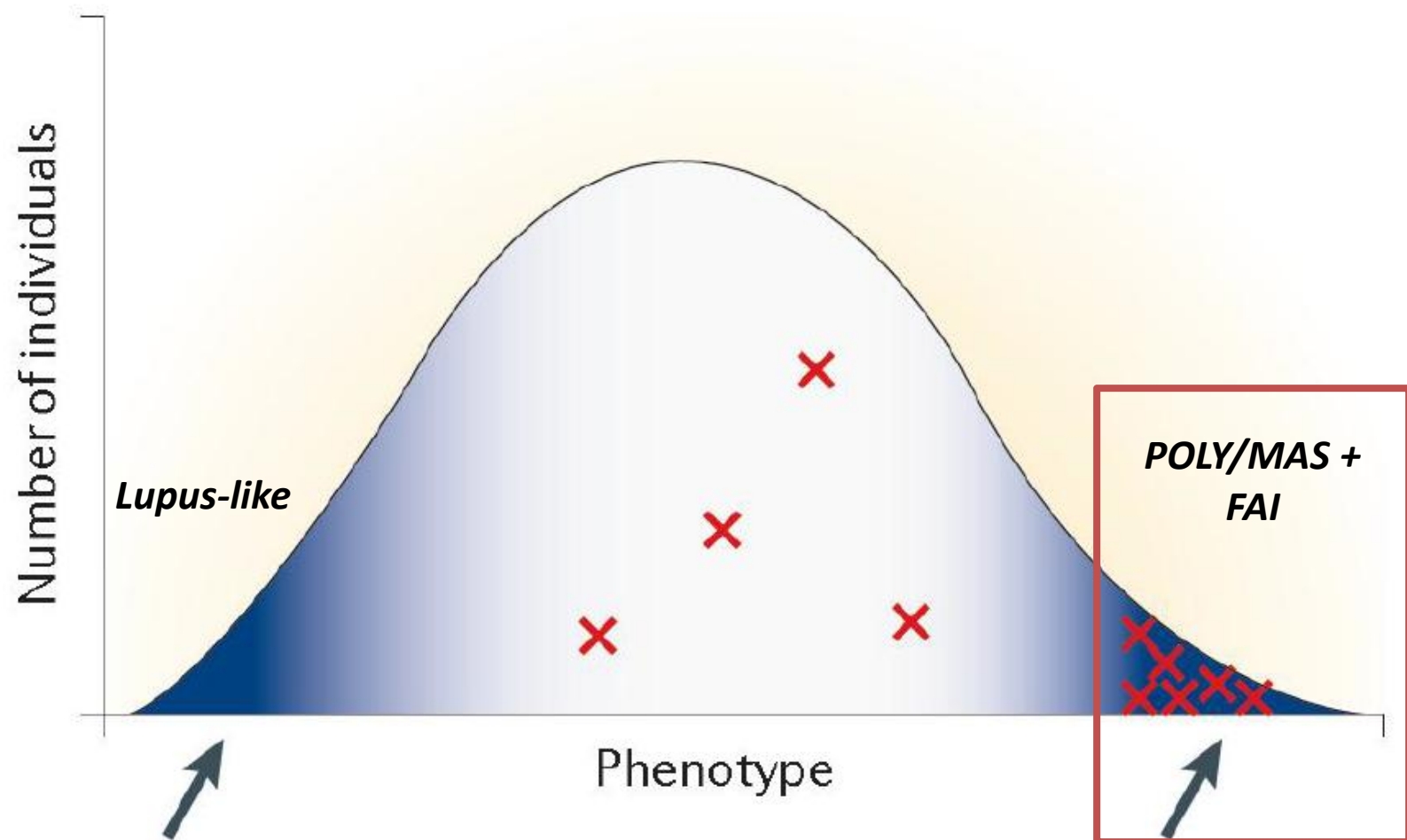


Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome.

[Anaya JM](#), [Tobon GJ](#), [Vega P](#), [Castiblanco J](#).

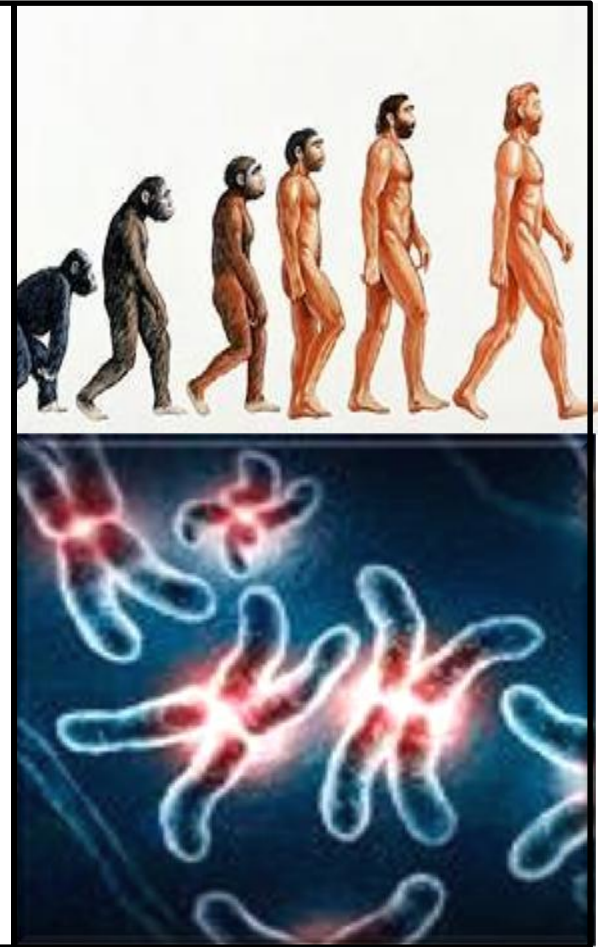
- Population-based case-control family study.
- 101 families with pSS/124 families of matched controls.
- Genetic analysis that included familial correlation and recurrent risk ratios (λ_R).
- In family cases, 38% had at least one FDR with an AD, versus 22% in control families [OR 2.2, 95% CI 1.2-3.9, $p = 0.01$].
- AD 7.3% of 876 patients' FDR/3.85% of 857 controls' FDR (OR 1.97, 95% CI 1.28-3.03, $p = 0.002$).
- The most frequent ADs among the pSS patients' FDR were AITD, SLE and RA.

Fenotipos en Autoinmunidad

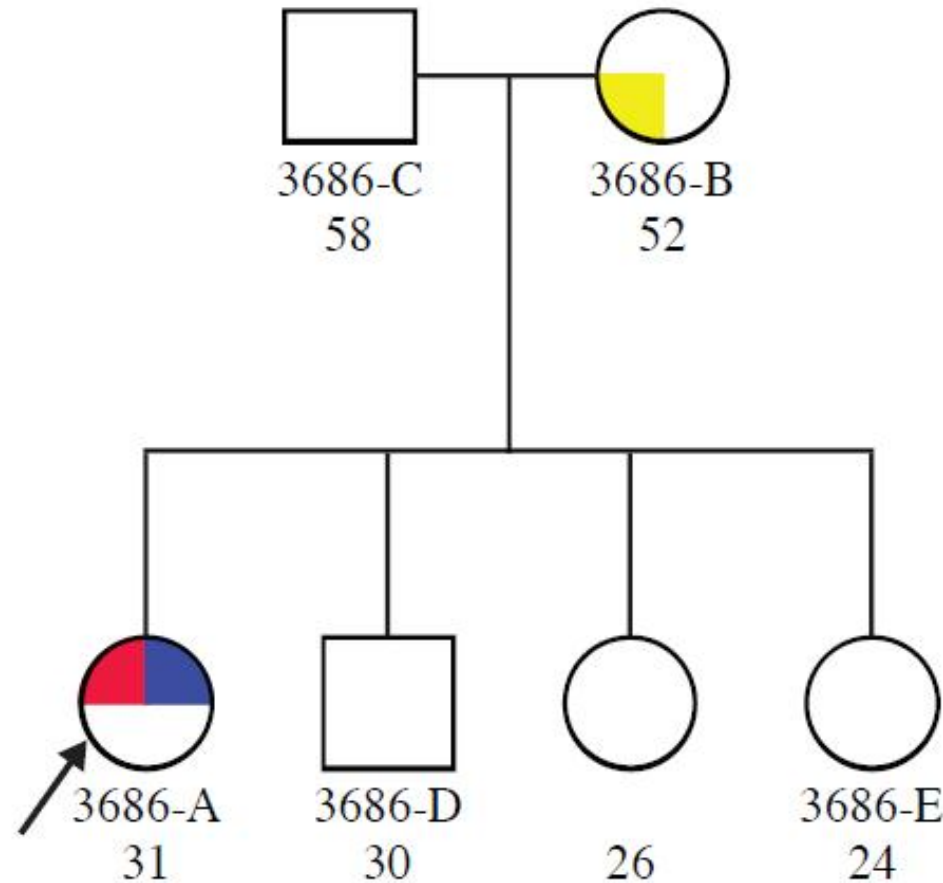


Fenotipos Extremos

- Evolución – Selección natural
- Farmacogenética
- Enfermedad Cardiovascular
- Enfermedades Neuropsiquiátricas
- Infecciones
- Fibrosis Quística
- Cáncer
- Entomología
- Osteopetrosis
- Trastornos Hipertensivos del Embarazo



Familias con fenotipos extremos



SS



AITD

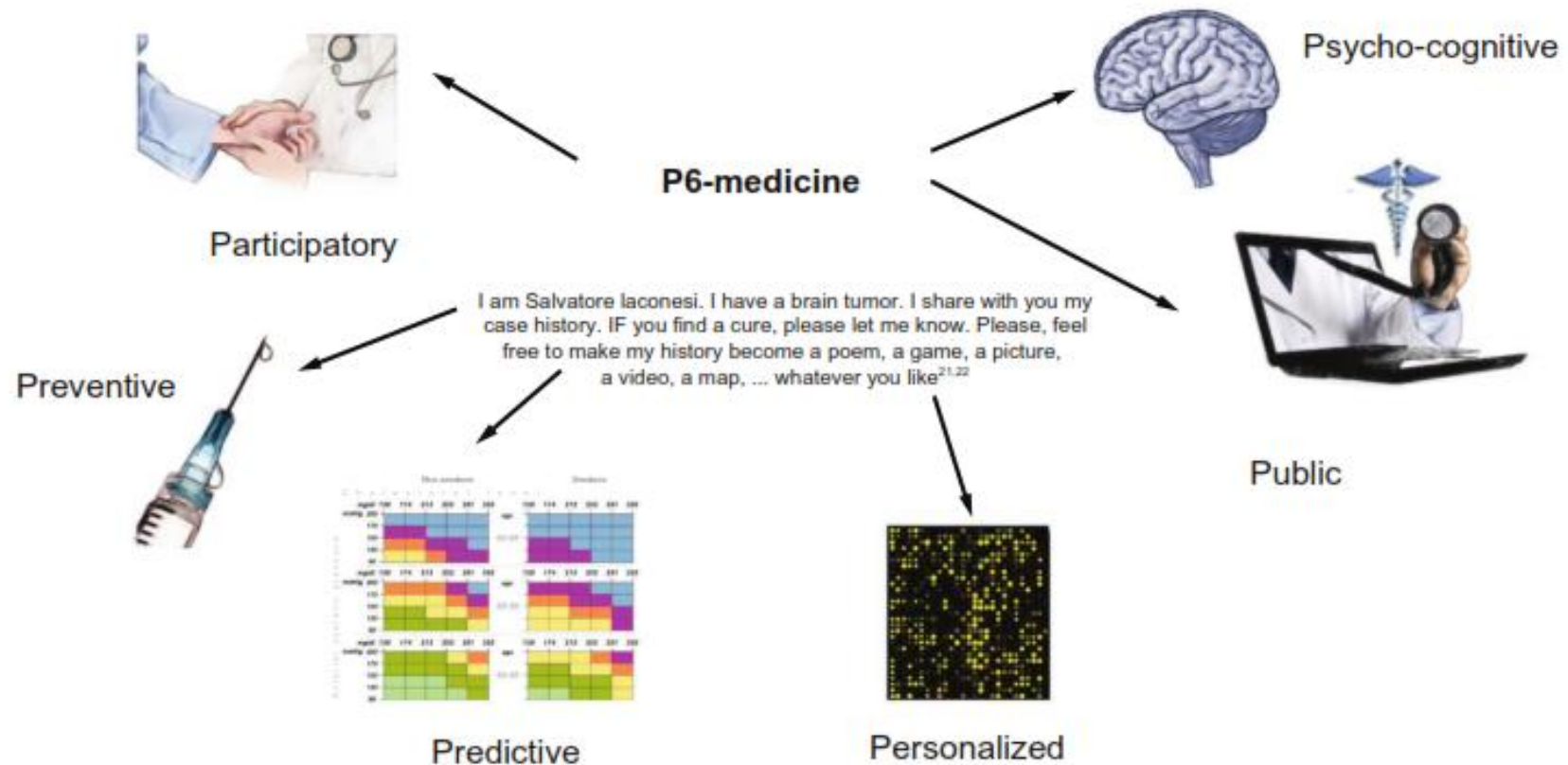


SLE



RA

Medicina Personalizada



Propósito

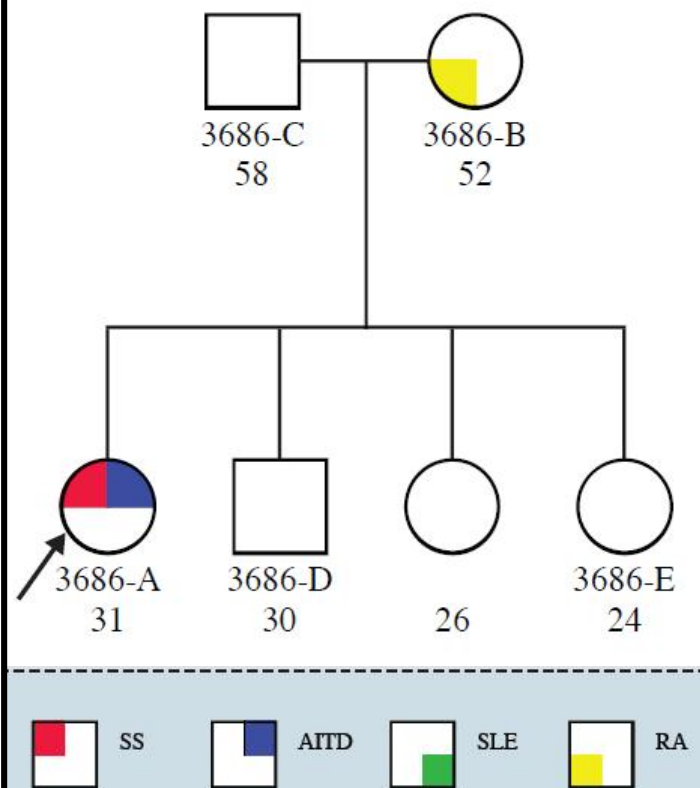
- Demostrar las ventajas del estudio de agregación con fenotipos clínicamente relevantes en autoinmunidad y su aplicación en un modelo de medicina personalizada.



Objetivos

General

Determinar la agregación de autoinmunidad en familias con fenotipos extremos con Síndrome de Sjögren.





Objetivos

Específicos

1. Analizar la magnitud de agregación de diversas EAls en familias nucleares con poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar.
2. Mostrar las ventajas del análisis de fenotipos extremos en autoinmunidad.
3. Validar la presencia del fenómeno de anticipación en FPG de probandos con SS.
4. Evaluar el impacto de un origen genético y/o medioambiental común en el desarrollo de diferentes fenotipos de autoinmunidad.
5. Aplicar el modelo de medicina P6 en autoinmunidad.

Metodología

- **Diseño:** Corte transversal
- Hipótesis
- Población-Muestra
- Criterios de inclusión/exclusión
- Variables
- Recolección de la información
- Calidad del dato
- Plan de análisis
- Aspectos éticos

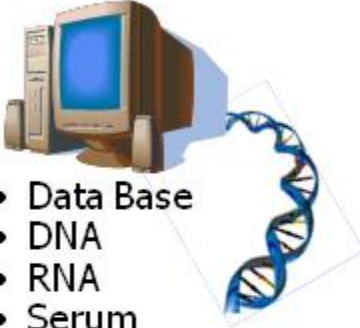


Common Mechanisms of Autoimmune Diseases



Informative Families
Familial autoimmunity
Polyautoimmunity

- 
- Consent form
 - Clinical history
 - Samples

- 
- Data Base
 - DNA
 - RNA
 - Serum



MODULES

1. Clinical
2. Immunological
3. Molecular Biology
4. Analytical

METHODS

- Familial analysis, pedigrees
- Clinical Register and repository of data
- ELISA
- FACS
- SNP/CNV arrays
- Real Time PCR
- Exon capture
- ChipSeq

ANALYSIS

λ_R

Metodología

Hipótesis

Ho = La agregación de autoinmunidad en familias nucleares con SS es *igual* a la de familias con fenotipos extremos.

Ha = La agregación de autoinmunidad en familias nucleares con SS es *diferente* a la de familias con fenotipos extremos.



Metodología

Población

- Familias Colombianas con fenotipos extremos (poliautoinmunidad y autoinmunidad familiar).
- Familias recolectadas entre el 01 de Octubre de 2012 hasta el 30 de Septiembre de 2013.
- Ambos géneros y todos mayores de edad.



Metodología

Población

- Fuentes: instituciones participantes como el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario, Riesgo de Fractura CAYRE IPS, PADOVA IPS y familias referidas por colegas.



Metodología

Población

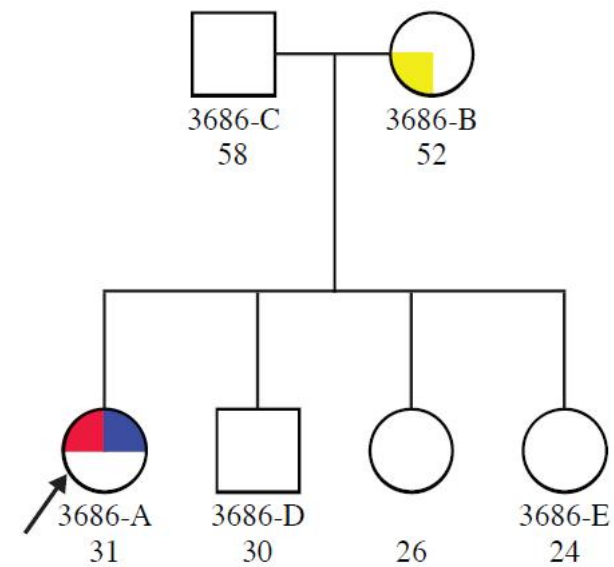
- Origen de las familias: Bogotá (n = 24) y Medellín (n = 1).
- Ancestría: alta tasa de mezcla entre la Amerindios, Caucásicos y Africanos.
- Procedían de zona urbana.
- Tenían accesibilidad al sistema de salud a través del régimen contributivo.



Metodología

Muestra

- Unidad de análisis: familia (probandos con SS y familiares en primer grado).
- Diseño muestral: corresponde a familias extremas con al menos un individuo afectado con SS.
- Marco muestral: familias extremas Colombianas recolectadas (Total = 25).



SS



AITD



SLE

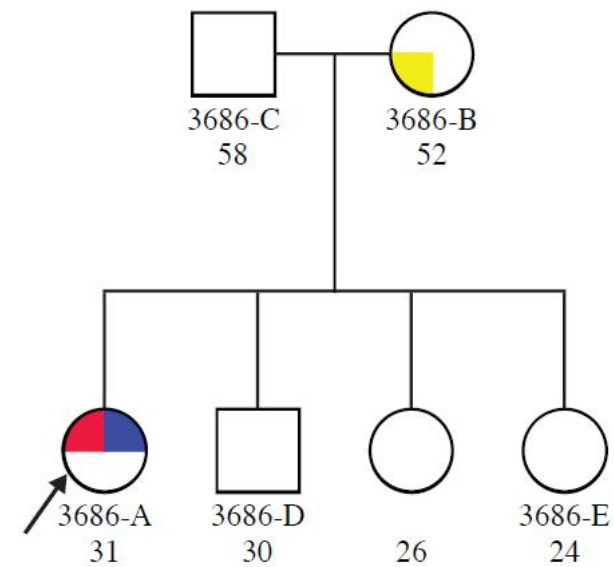


RA

Metodología

Muestra

- Tamaño muestral ($n = 14$), que correspondían a aquellas familias con al menos un individuo afectado con SS.
- Todos los individuos afectados por SS fueron mujeres y se denominaron probandos.
- Origen de las familias: Bogotá ($n = 13$) y Medellín ($n = 1$).



SS



AITD



SLE

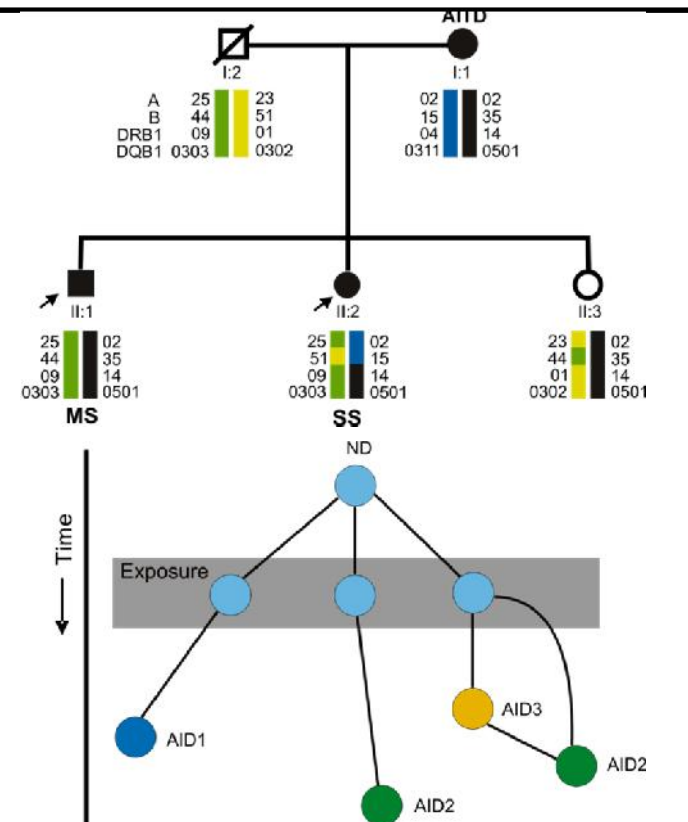


RA

Metodología

Criterios de Inclusión (P)

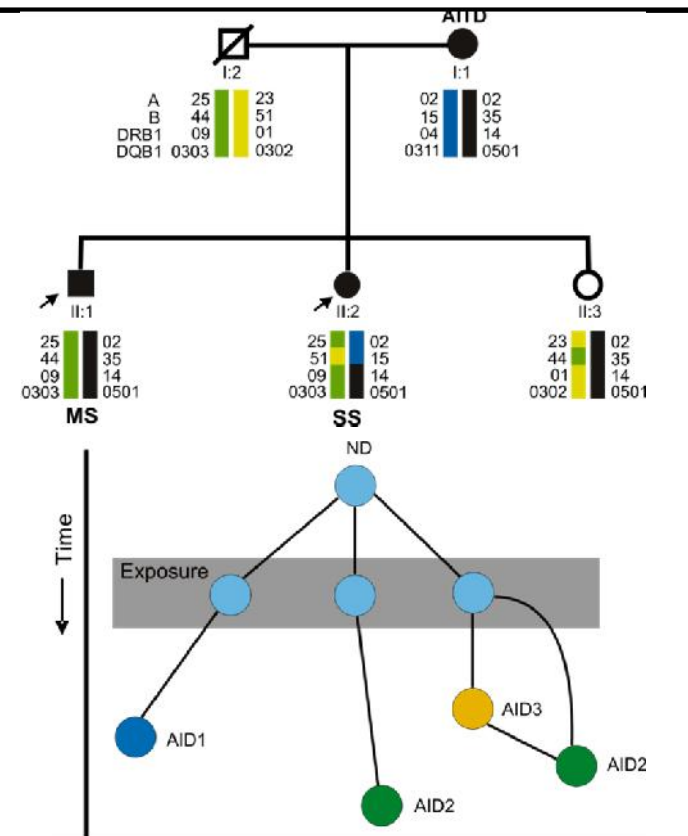
- Individuos vivos.
- Fenotipos bien definidos de SS, teniendo en cuenta el cumplimiento de los criterios de clasificación del Grupo Americano Europeo (4 o más criterios, incluyendo seropositividad para anticuerpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y/o evidencia de infiltrado linfoplasmocitario en glándula salivar según la clasificación de Chisholm y Mason).



Metodología

Criterios de Exclusión (P)

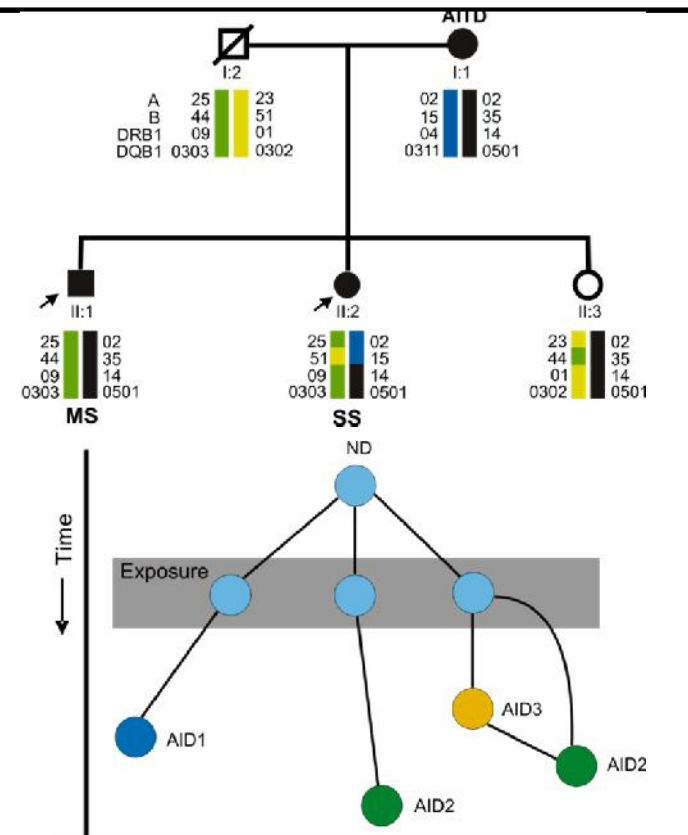
- Antecedente de radioterapia de cabeza y cuello.
- Infección por virus de hepatitis C.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- Antecedente de linfoma.
- Antecedente de Sarcoidosis.
- Evidencia de enfermedad de injerto contra huésped.
- Uso de fármacos anticolinérgicos.



Metodología

Criterios de Inclusión (FPG)

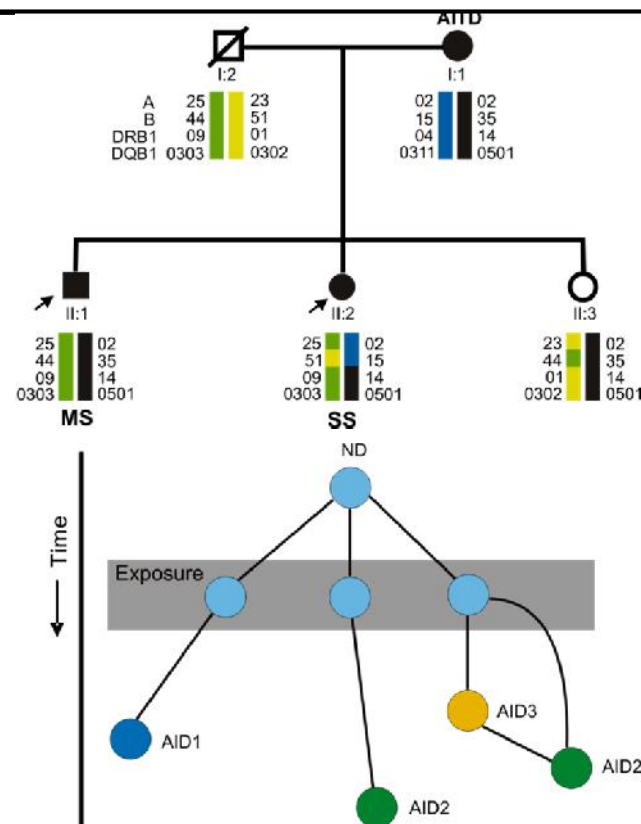
- Individuos afectados por EAI y sanos.
- Fenotipos bien definidos (cumplimiento de criterios de clasificación validados internacionalmente para cada EAI).
- Presencia de poliautoinmunidad.
- Evidencia de al menos 3 EAIs bien definidas (autoinmunidad familiar) en la misma familia nuclear.



Metodología

Criterios de Exclusión (FPG)

- Individuos fallecidos.





Metodología

Fuentes de información primarias

- Evaluación clínica del probando y sus FPG a través de una entrevista dirigida.
- Examen físico enfocado a la(s) patología(s) sospechada(s).
- Aplicación de clinimetría a cada individuo afectado por una o varias EAls.
- Toma de muestra de sangre para medición de auto anticuerpos en probandos (AAN, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, FR, anti-Tiroperoxidasa, anti-Tiroglobulina, anti-Péptido cíclico citrulinado, anti-dsDNA, anti-Sm, anticoagulante lúpico, anti-cardiolipinas, anti- β 2 Glicoproteína I) según el fenotipo de cada individuo.



Metodología

Fuentes de información primarias

- Para los pacientes con antecedente de hipotiroidismo, se midieron anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) mediante ensayo inmunoenzimático.
- A todos los probandos con SS se les solicitó consentimiento para la realización de Biopsia de Glándula Salivar Menor (BGSM).



Metodología

Fuentes de información secundarias

- Revisión de historias clínicas en búsqueda de antecedentes de EAI y de sus criterios de clasificación (clínicos y paraclínicos).



Metodología

Técnicas de recolección

- Se utilizaron varios instrumentos para la recolección de datos en el presente estudio, los cuales fueron aplicados bajo la supervisión de los especialistas (reumatólogos y epidemiólogos) en el Centro de Estudios de Enfermedades Autoinmunes de la Universidad del Rosario durante el periodo previamente estipulado.
- El investigador principal recibió capacitación y retroalimentación continua por parte del grupo de investigación, con el fin de conocer los instrumentos de recolección de datos y resolver las inquietudes que se generaron antes y durante el proceso de evaluación de las familias.



Metodología

Técnicas de recolección

- Durante la entrevista del probando y sus FPG se utilizó un cuestionario estandarizado que incluía variables sociodemográficas (afectados e individuos sanos), clínicas y de laboratorio (afectados), así como una lista de 19 EAls que fueron evaluadas sistemáticamente en cada miembro de la familia (ver anexos).



Metodología

Técnicas de recolección

- El diagnóstico de una EAI específica se consideró fiable sólo si fue hecho por un médico certificado (reumatólogo, internista o endocrinólogo), y confirmada por la revisión retrospectiva de historias clínicas o durante la evaluación del paciente.
- El investigador principal lideró el contacto y la citación a cada uno de los miembros de las familias estudiadas. Así mismo, realizó seguimiento a cada individuo con el fin de completar la información clínica y paraclínica de cada uno.

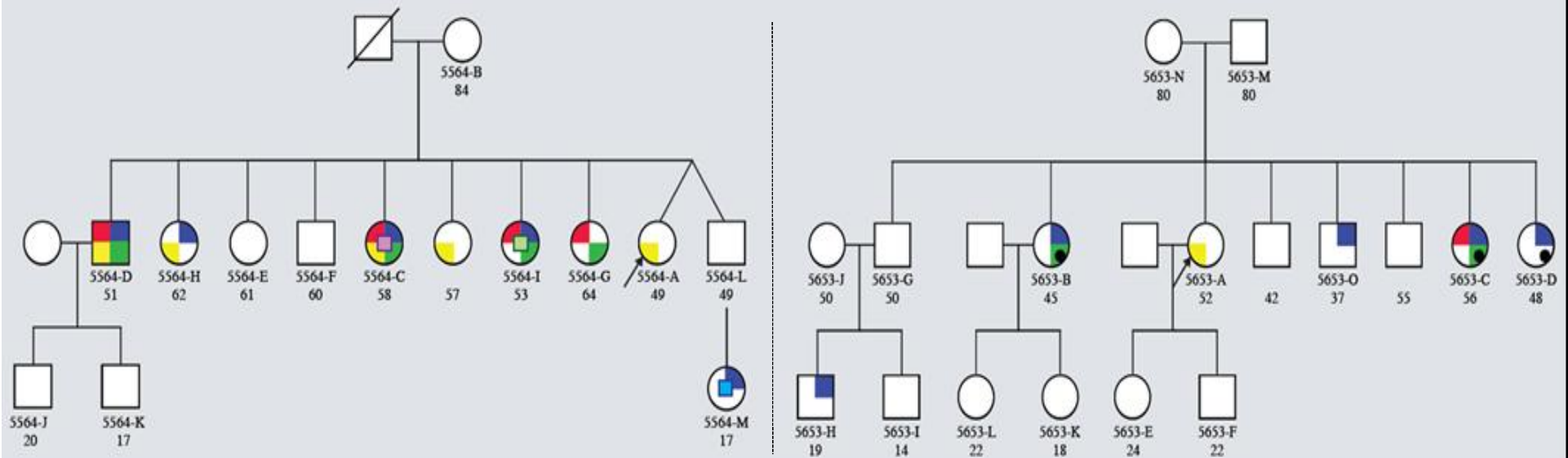


Metodología

Técnicas de recolección

- Fueron necesarias varias visitas para los probandos y en especial para los FPG con el fin de completar la información médica de cada individuo.
- Se utilizó el programa “Genetic Pedigree” (Progeny Software, 1996-2014 LLC) para construir los pedigrees de familias nucleares (probandos y FPG) teniendo en cuenta el fenotipo final (sano, afectado).

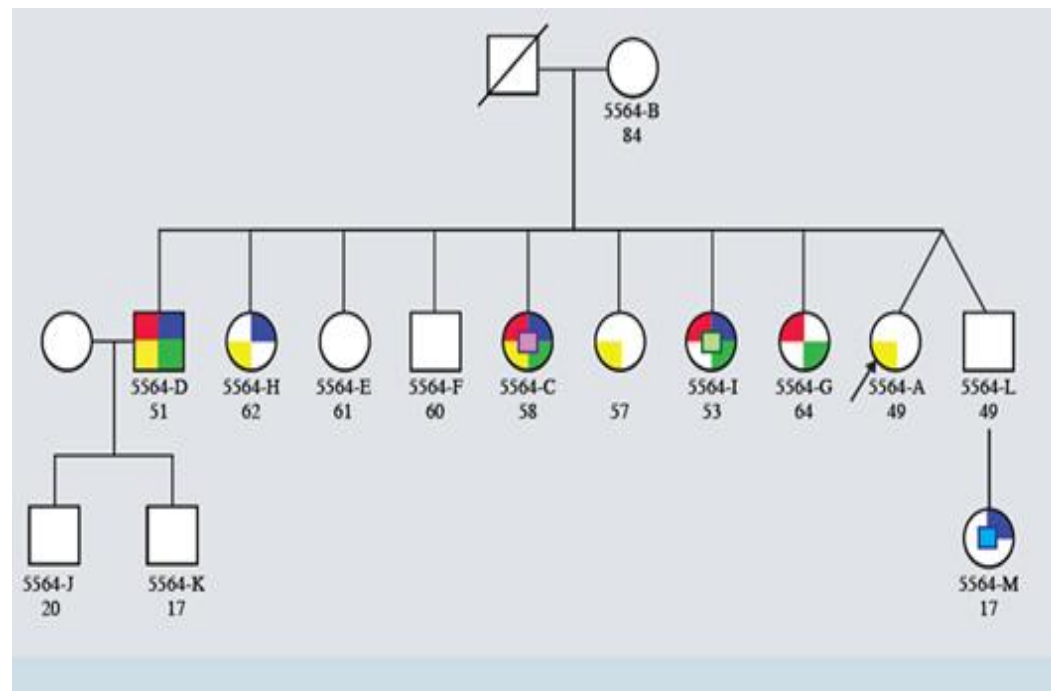
Metodología



Metodología

Variables

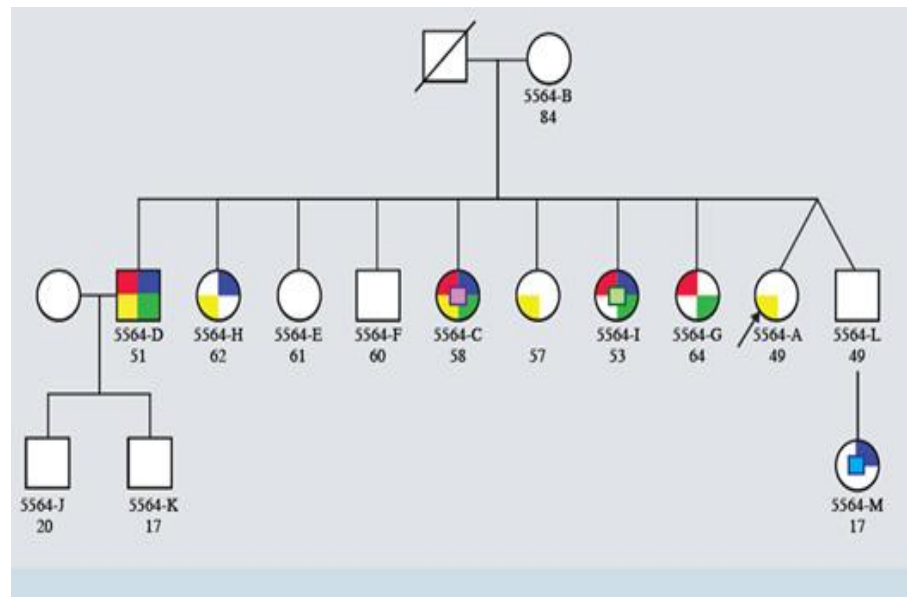
- **Sociodemográficas:** género, edad, número de familiares en primer grado, tamaño del pedigree, número de parejas (P/O, SIB).



Metodología

Variables

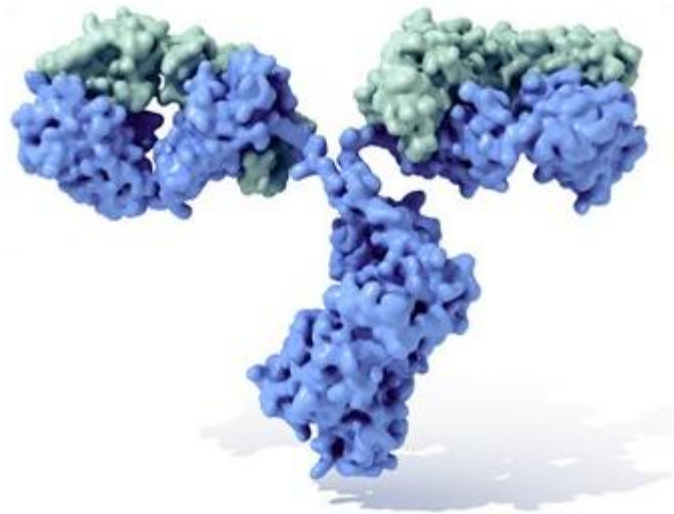
- **Clínicas:** edad de inicio de la EAI, duración de la EAI, fenotipos bien definidos de EAI (SS, AITD, SLE, RA, SSc, APS, MS), poliautoinmunidad, MAS (Síndrome Autoinmune Múltiple), estado del FPG (sano/afectado).



Metodología

Variables

- ***Paraclínicas:*** AAN, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, FR, Anti-TPO, Anti-Tg, Anti-Péptido cíclico citrulinado (anti-CCP), Anti-dsDNA, Anti-Sm, Anticoagulante lúpico (AL), Anti-cardiolipinas (aCL IgG e IgM), Anti- β 2 Glicoproteína I (anti- β 2GPI IgG e IgM) y BGSM.



Metodología

Calidad del Dato

- Confiabilidad
- Auditoría de los datos
- Control de sesgos
 - Selección
 - Información
 - Confusión



NUMBER	INITIAL DATABASE	FILE FINAL	POSSIBLE TO CAPTURE	KINDRED FINAL	STATUS	INDIVIDUAL FINAL	NEW SAMPLES	DNA SAMPLE	SERUM SAMPLE	TOTAL SAMPLES	NEW SAMPLES	STRUCT FINAL	AGE FINAL	AGE AT ONSET	PHENOTYPE FINAL	P1	P2	P3	P4	P5	SEND STATUS
8	90	POLY_FAI	1	41514764	1	5675A	5675A			1	0	PRO	61	52	RA_SS	RA	SS				
8	90	POLY_FAI	1	39644756	1	5675B	5675B			1	0	S	45	38	WG_SS?	WG	SS?				
8	90	POLY_FAI	1	20407273	0	5675C	5675C			1	0	S	59	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	1	39650210	0		5675D	1		1	1	S	42	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	1	39634590	0		5675E	1		1	1	S	52	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	1	1030636748	0		5675F	1		1	1	N	18	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	1		0					0	0	B	54	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	1	80266554	0		5675G			1	1	B	48	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	1		0					0	0	B	33	0	NAD						
8	90	POLY_FAI	0		3					0	0	M			NAD						
8	90	POLY_FAI	0		3					0	0	F			NAD						
9	52	POLY_FAI	1	41509830	1	5744A	5744A			1	0	PRO	59	53	RA_AITD_SLE_SS	RA	AITD	SLE	SS		
9	52	POLY_FAI	1	41522971	1	5744B	5744B			1	0	S	61	57	VIT_AITD?	VIT	AITD?				
9	52	POLY_FAI	1	80034685	2		5744C			1	1	NEPH	29	26	T1D?	T1D?					
9	52	POLY_FAI	1	19064223	0		5744D			1	1	NONE	64	0	NAD	NAD					
9	52	POLY_FAI	1	79624771	0		5744E			1	1	SO	38	0	NAD						
9	52	POLY_FAI	0		0					0	0	B		0	NAD						
9	52	POLY_FAI	0		3					0	0	F			NAD						
9	52	POLY_FAI	0		3					0	0	M			NAD						
10	54	POLY_FAI	1	41370927	1	3543A	3543A	2	2	1	0	PRO	66	62	SS	SS					
10	54	POLY_FAI	1	51660618	1	3543B	3543B			1	0	S	51	28	SLE_VIT_RA?_SS?_VAS?_DM?_SSc?	SLE	VIT	RA?	SS?	VAS?_DM?_	

Metodología

Plan de Análisis

- Univariado
 - Pruebas de normalidad
 - Naturaleza de variables
- Determinación de prevalencia de cada EAI en la muestra
- Prevalencia de cada EAI en la población general
- Cálculo de $\lambda_R = K_{SS}/K$



Metodología

Aspectos Éticos

- Toma de muestra biológica
- Riesgo mínimo
- Grupos vulnerables
- Consentimiento informado
- Confidencialidad

Pag. 1/3

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS Y LA PARTICIPACIÓN EN UN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes CREA - Universidad del Rosario

Es muy importante que usted lea y entienda los siguientes puntos sobre la realización de este estudio:

1. La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
2. La naturaleza de esta investigación, sus propósitos, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le serán explicados por el grupo de atención clínica.
3. Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, que con mucho gusto, le contestará sus preguntas.
4. **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en el **Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)**, perteneciente a la Facultad de Medicina de la **Universidad del Rosario**. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado, son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el grupo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO

Resultados

Carácterística	n (%)
Total de pedigrees	14
Probandos con SS	14
Edad, años (Mediana, RIQ)	48, 23.8
Edad de inicio, años (Mediana, RIQ)	29, 20
Duración de la enfermedad, años (Mediana, RIQ)	5.5, 5.5
Número de FPG	98
Edad*, años (Media $\pm$ DE)	52.2 $\pm$ 13
Edad de inicio [†] , años (Mediana, RIQ)	38.5, 16.5
Género femenino en FPG	55 (56.1)
Individuos fallecidos	20 (17.8)
Familias con $\leq$ 5 FPG	2 (14.3)
Familias con 6-10 FPG	10 (71.4)
Familias con $\geq$ 11 FPG	2 (14.3)
Número de FPG con EAls	
1 FPG (%)	10 (71.5)
2 FPG (%)	1 (7.1)
$\geq$ 3 FPG (%)	3 (21.4)
Número de EAls en FPG	
1 EAI (%)	17 (17.3)
2 EAls/Poliautoinmunidad (%)	2 (2)
$\geq$ 3 EAls/SAM (%)	3 (3.1)
Número de EAls en probandos	
SS (%)	1 (7.1)
SS y Poliautoinmunidad (%)	10 (71.4)
SS y SAM (%)	3 (21.4)

Resultados

Prob.	Fenotipo	SS					ETAI		AR	LES	
		AAN	anti-SSA	anti-SSB	FR	BGSM*	Anti-TPO	Anti-Tg	CCP	anti-dsDNA	anti-Sm
1	SS, AR, LES	+	+	-	+	IV	NA	NA	ND	+	-
2	SS, LES	+	+	+	-	I	-	-	NA	+	-
3	SS, AR	+	ND	ND	+	IV	NA	NA	ND	NA	NA
4	SS, AR, LES	+	+	+	+	IV	NA	NA	+	-	+
5	SS, AR	+	-	-	+	III	NA	NA	ND	NA	NA
6	SS, ETAI, AR, LES	+	+	-	+	ND	+	-	+	+	-
7	SS	+	+	+	-	IV	NA	NA	NA	NA	NA
8	SS, ETAI	+	+	+	+	ND	+	+	NA	NA	NA
9	SS, AR	+	+	+	+	ND	NA	NA	ND	NA	NA
10	SS, SAF	+	+	+	+	IV	NA	NA	NA	NA	NA
11	SS, AR	+	+	+	+	III	NA	NA	ND	NA	NA
12	SS, AR	+	+	-	+	I	NA	NA	-	NA	NA
13	SS, AR	+	+	-	+	III	NA	NA	+	NA	NA
14	SS, LES	+	+	-	ND	III	NA	NA	NA	+	-

Resultados

EAI	En FPG de probandos con SS		
	n (%)	F	M
Tiroiditis de Hashimoto	10 (31.3%)	8	2
Artritis reumatoide	8 (25%)	7	1
Lupus eritematoso sistémico	3 (9.3%)	2	1
Síndrome antifosfolipídico	3 (9.3%)	2	1
Púrpura trombocitopénica idiopática	2 (6.2%)	2	0
Síndrome de Sjögren	2 (6.2%)	1	1
Vitiligo	2 (6.2%)	2	0
Granulomatosis con poliangiitis	1 (3.2%)	1	0
Psoriasis	1 (3.2%)	0	1
Total	32/78 (41%)*	25/78 (32.1%)	7/78 (9%)
No. de FPG con al menos 1 EAI	22/78 (28.2%)	19/78 (24.4%)	3/78 (3.8%)

Resultados

Descriptores	n
No. de pedigrees	14
Tamaño, mediana (RIQ)	7.5 (4)
(Mín, Máx)	(5, 12)
Parejas	
Padres/hijos	69
Hijos/hijos	64
Hermana/hermana	40
Hermano/ hermano	13
Hermano/hermana	26

Resultados

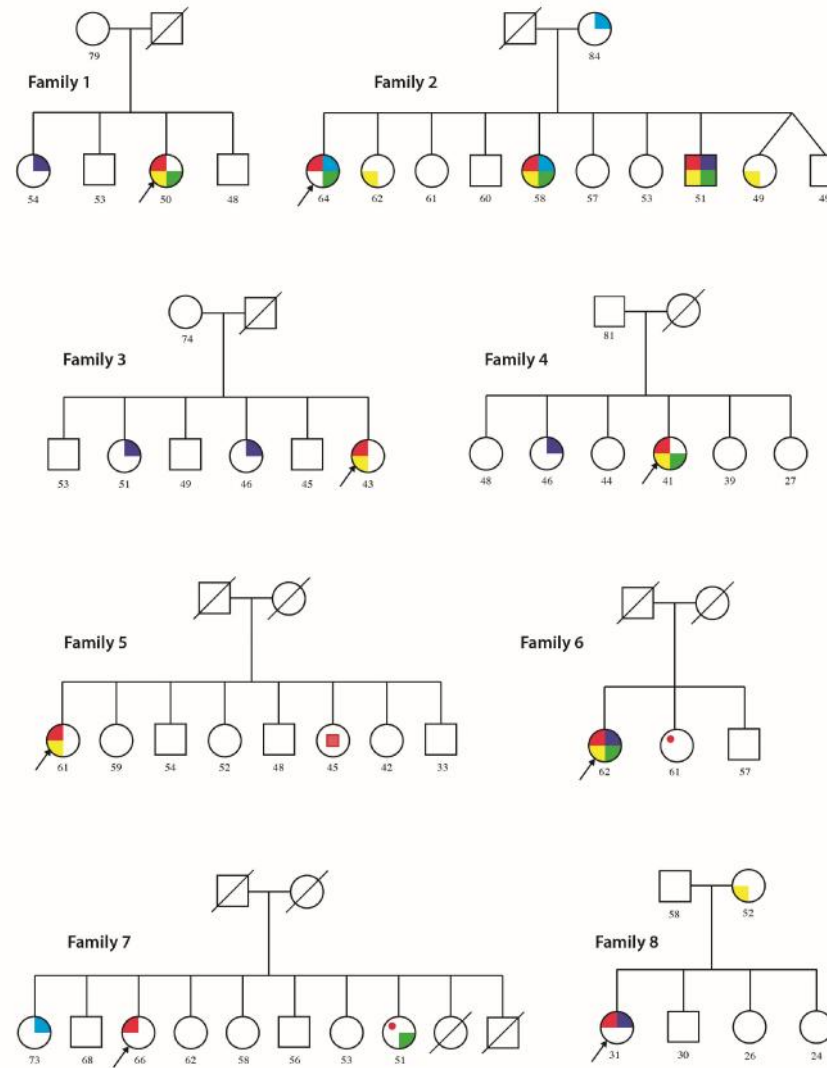
EAI		K_{ss}		K Reportada [Población]	Ref.			
	P/O (N)	SIB (N)	REL (N)					
ETAI	2.90 (2)	12.50 (8)	7.52 (10)	0.80 [USA/UK–Caucásicos]	(120)			
SAF	0.00 (0)	4.69 (3)	2.26 (3)	0.008 [USA–Caucásicos]	(26)			
GP	0.00 (0)	1.56 (1)	0.75 (1)	0.003 [USA–Caucásicos]	(134)			
PTI	1.45 (1)	1.56 (1)	1.50 (2)	0.001 [USA–Caucásicos]	(135)			
PSO	0.00 (0)	1.56 (1)	0.75 (1)	0.75 [USA–Caucásicos]	(136)			
AR	1.45 (1)	10.94 (7)	6.02 (8)	0.46 [Brasil–Sur Americanos]	(137)			
LES	0.00 (0)	4.69 (3)	2.26 (3)	0.024 [USA/UK–Caucásicos]	(120)			
SS	0.00 (0)	3.13 (2)	1.50 (2)	0.10 [UK–Caucásicos]	(120,138)			
VIT	0.00 (0)	3.13 (2)	1.50 (2)	0.40 [USA–Caucásicos]	(120,139)			
Todas	5.80 (4)	43.75 (28)	24.06 (32)	2.50 [UK–Caucásicos]	(140)			

Resultados

EAI	$\lambda_R = K_{SS}/K$			$\lambda_R = K_{SS}/K_p$		
	$\lambda_{P/O}$	λ_{SIB}	λ_{REL}	$\lambda_{P/O}$	λ_{SIB}	λ_{REL}
ETAI	3.62	15.63	9.40	5.80	25.00	15.04
SAF	NA	585.94	281.95	0.00	9.38	4.51
GP	NA	520.83	250.63	0.00	3.13	1.50
PTI	1449.28	1562.50	1503.76	2.90	3.13	3.01
PSO	NA	2.08	1.00	0.00	3.13	1.50
AR	3.15	23.78	13.08	2.90	21.88	12.03
LES	NA	195.31	93.98	0.00	9.38	4.51
SS	NA	31.25	15.04	0.00	6.25	3.01
VIT	NA	7.81	3.76	0.00	6.25	3.01
Todas*	2.32	17.50	9.62	2.32	17.50	9.62

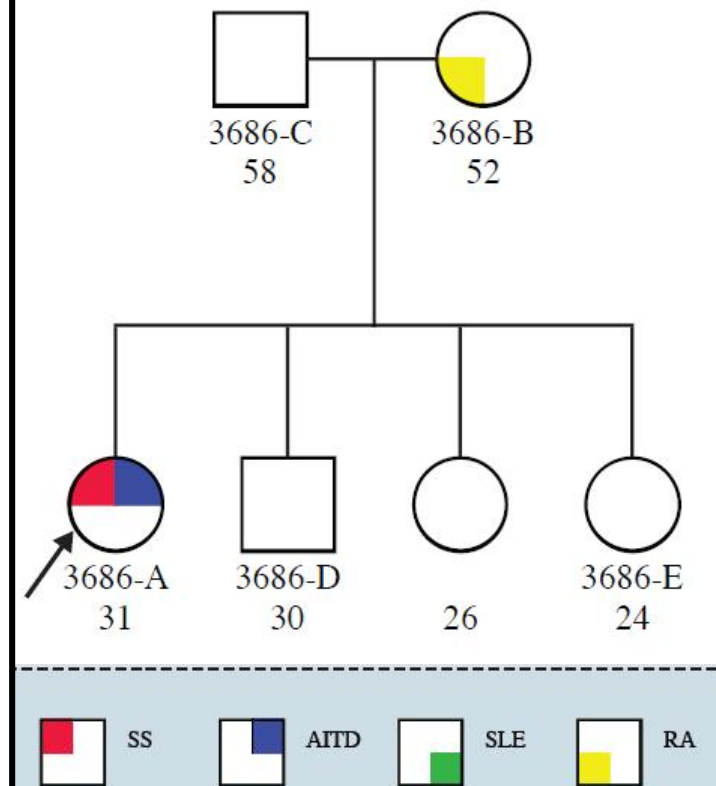
Resultados

Enfermedad Autoinmune	(Ref.)
Síndrome antifosfolipídico	(141)
Hepatitis autoinmune	(142)
Enfermedad tiroidea autoinmune	
Tiroiditis de Hashimoto	(143)
Enfermedad de Graves	(144)
Dermatopolimiositis	(145)
Diabetes mellitus tipe 1	(146)
Granulomatosis con poliangiitis	(147)
Enfermedad intestinal inflamatoria	(148)
	(149)
Púrpura trombocitopénica idiopática	
Anemia megalobástica	(150)
Esclerosis múltiple	(151)
Cirrosis biliar primaria	(152)
Psoriasis	(153)
Artritis Reumatoide	(154)
Esclerodermia	(155)
Síndrome de Sjögren	(119)
Lupus eritematoso sistémico	(156)
Vitiligo	(157)

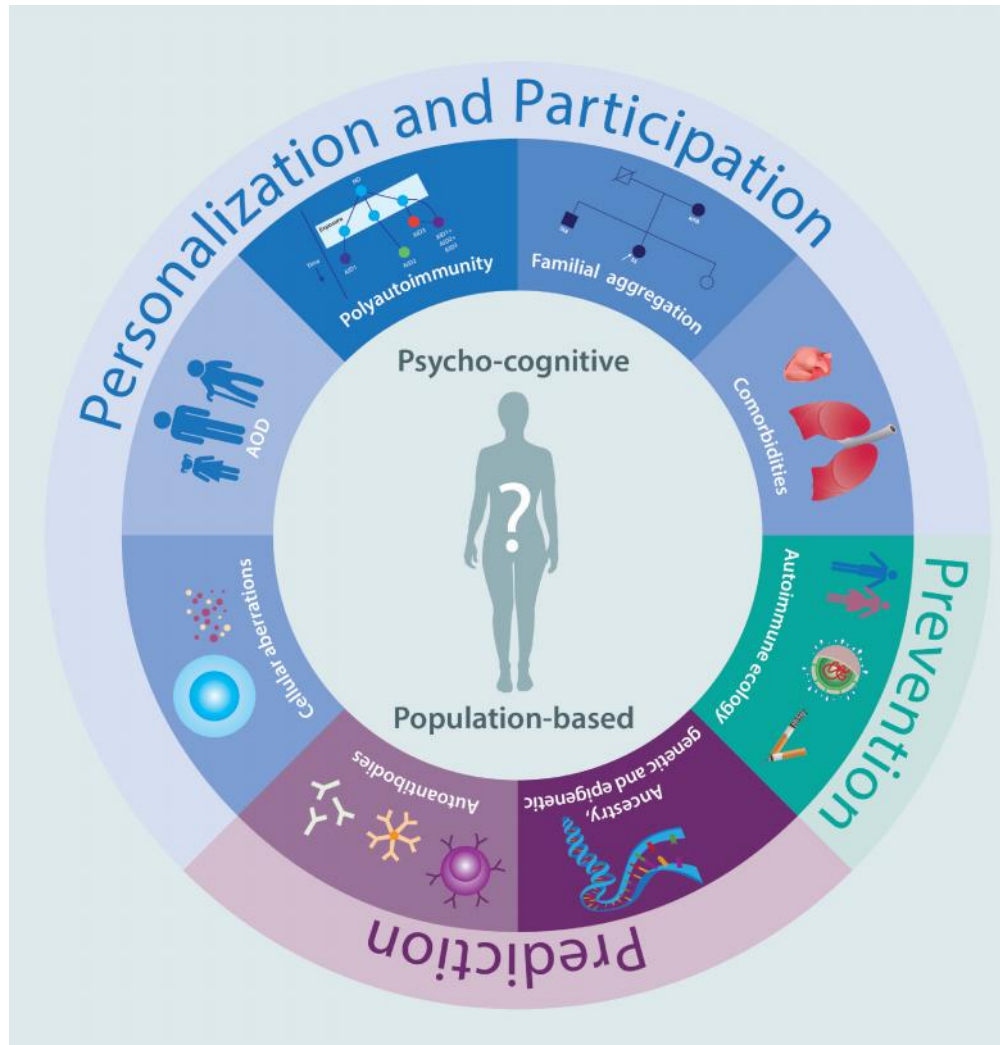


Discusión

1. Agregación de autoinmunidad en familias con SS
2. Poliautoinmunidad en SS
3. Anticipación en FPG de probandos con SS
4. Utilidad del estudio de fenotipos extremos
5. Medicina personalizada en autoinmunidad



Discusión





AUTOIMMUNITY From Bench to Bedside

Juan-Manuel Anaya
Yehuda Shoenfeld
Adriana Rojas-Villarraga
Roger A. Levy
Ricard Cervera
-Editors-



28

SJÖGREN'S SYNDROME

Juan Camilo Sarmiento-Monroy
Ruben D. Mantilla
Adriana Rojas-Villarraga
Juan-Manuel Anaya

INTRODUCTION

Autoimmune diseases (ADs) represent a broad spectrum of chronic conditions that may afflict specific target organs or multiple systems and impose a significant burden on quality of life. The etiology of ADs is multifactorial, in which a mosaic of factors (i.e., genetic, hormonal, and environmental) work in concert to induce a loss tolerance and subsequent tissue damage (1).

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune epithelitis that affects the exocrine glands, mainly the lacrimal and salivary ones, with a functional impairment that usually presents as persistent dryness of the eyes and mouth (2-5). SS is a progressive disease characterized by a complex pathogenesis requiring a predisposing genetic background and involving immune cell activation and autoantibody production (2). Over the last few years, compelling evidence has suggested a pivotal role of the epithelium in orchestrating the focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands which represent the histological hallmark of the disease (6,7). Its clinical spectrum extends from an autoimmune exocrinopathy (sicca syndrome) to a wide range of organ and system involvement, known as extra-glandular manifestations (EGM) (8,9).

The first recorded ocular findings in SS were made by Dr. W.B. Hadden in 1888 who noted the association of dry eyes with dry mouth and filamentary keratitis. Hadden introduced the term xerostomia. Johann Mikulicz described the disorder in 1892. Mikulicz's patient was a 42-year-old farmer with bilateral parotid and lacrimal gland enlargement associated with a small round cell infiltrate. At autopsy, the swollen lacrimal, submandibular, and parotid glands were studied histologically by Mikulicz who described mononuclear infiltration of the lacrimal and salivary glands. This was the first description of what we now refer to as SS. Subsequently, the term Mikulicz syndrome was used to

refer to swelling of the lacrimal and parotid glands due to a variety of causes (i.e., tuberculosis, other infections, sarcoidosis, and lymphoma) and evidently this is a misnomer. In fact, Mikulicz syndrome, Mikulicz disease, and SS are synonyms. In 1925, Gougerot, a French ophthalmologist, described the association of lacrimal gland hypofunction and filamentary keratitis. In 1933, a Swedish ophthalmologist, Henrik Sjögren, wrote the most comprehensive article on the subject and referred to the dry eye condition as keratoconjunctivitis sicca (KCS). He described clinical and histologic findings in 19 women, 13 of whom had probable rheumatoid arthritis (RA), with dry mouth and dry eyes. In 1936, Duke Elder honored Sjögren by naming the disease SS. In 1953, Morgan and Castelman presented a case study of a patient with SS and rekindled interest in the condition originally known as "Mikulicz's disease." Subsequently, these patients have been termed SS, whereas the term Mikulicz is still occasionally used to refer to the lymphoepithelial islands seen on glandular biopsy. The clinical features of the disease just summarized and as we currently recognize it in its florid form were outlined in 1956 by Bloch (10-12).

GEO-EPIDEMIOLOGY AND BURDEN OF THE DISEASE

While sicca complaints in the setting of SS are quite common, a relatively limited number of studies have tried to estimate the population prevalence of this condition. SS is the second most common systemic AD worldwide. The prevalence of SS varies from report to report and changes that were up to as much as 10-fold were reported between countries and even within the same country with a reported range of 0.1 to 4.8% (7). The prevalence varies worldwide with 320 cases in North America and 200-3,000 and 200-600/100,000 individuals for Northern and Southern Europe

The background is a complex, abstract composition. It features a series of overlapping triangles in various shades of blue and green, creating a sense of depth and movement. Interspersed among these triangles are numerous circles of different sizes, some solid and some outlined, adding to the geometric complexity. The overall effect is a vibrant, modern, and somewhat organic-looking pattern.

GRACIAS