

Recomendaciones para la detección precoz del cáncer hematológico en el Síndrome de Sjögren.



Arnau Casanovas Martínez

Servicio de Medicina Interna.

Consorci Hospitalari del Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

- Epidemiología.
- Mortalidad de pacientes con SS.
- Riesgo de Linfoma-Linfoproliferación.
- Factores predictores de linfoproliferación.
- Herramientas diagnósticas.
- Clasificación pronóstica de los pacientes con SS.
- Recomendaciones.

EPIDEMIOLOGIA - MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

- El pronóstico de vida de los pacientes con SS es similar al de la población general.
- La mortalidad aumenta en aquellos pacientes con factores pronósticos adversos y si hay una enfermedad autoinmune asociada.

Razón estandarizada de mortalidad en pacientes con SS primario

Autor (referencia)	País	Año	Pacientes (n)	SMR	(95% CI)
<i>Skopouli et al</i>	Grecia	2000	261	2.07	1.03-3.71
<i>Pertovaara et al</i>	Finlandia	2001	110	1.20	NE
<i>Ioannidis et al</i>	Grecia	2002	723	1.15	0.86-1.73
<i>Theander et al</i> -Crit. 1993	Suecia	2004	484	0.71	0.39-1.20
-Crit. 2002				1.17	0.81-1.63
<i>Alamanos et al</i>	Grecia	2006	422	1.02	0.40-2.00

Causas de mortalidad en los pacientes con SS primario

Autor (referencia)	Pacientes (n)	Mortalidad n (%)	Cardiov n (%)	Otras neoplasias n (%)	Neoplasia hematológica n (%)	Infección n (%)	Sdr. Sjögren n (%)	Otros n (%)
<i>Zufferey et al</i>	55	6 (11)	1 (17)	-	3 (50)	-	-	2 (33)
<i>Kruize et al</i>	31	8 (26)	-	-	3 (38)	1 (13)	-	4 (50)
<i>Davidson et al</i>	100	20 (20)	8 (40)	5 (25)	1 (5)	5 (25)	-	1 (5)
<i>Martens et al</i>	50	11 (22)	5 (46)	2 (18)	-	-	2 (18)	2 (18)
<i>Pertovaara et al</i>	110	17 (15)	9 (53)	2 (12)	2 (12)	3 (18)	-	1 (5)
<i>Ioannidis et al</i>	723	39 (5)	10 (26)	10 (26)	7 (18)	3 (7)	-	9 (23)
<i>Theander et al</i>	484	48 (10)	18 (38)	11 (23)	6 (12)	4 (8)	2 (4)	7 (14)
<i>Alamanos et al</i>	422	47 (11)	23 (49)	6 (13)	3 (6)	1 (2)	-	14 (30)
<i>Brito-Zerón et al</i>	266	25 (9)	2 (8)	3 (12)	2 (8)	8 (32)	6 (24)	4 (16)
TOTAL	-	221	76 (34)	39 (18)	27 (12)	25 (11)	10 (5)	44 (20)

Riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes con SS primario respecto a la población general.

Autor (referencia)	Año	País	Todas las neoplasias (SIR)	Linfoma (SIR)	Neoplasias no hematológicas (SIR)
<i>Kassan et al</i>	1978	Estados Unidos	2.20	44.40	1.20
<i>Valesini et al</i>	1997	Italia	-	33.30	-
<i>Kauppi et al</i>	1997	Finlandia	-	8.70	1.10
<i>Davidson et al</i>	1999	Inglaterra	-	14.40	-
<i>Pertovaara et al</i>	2001	Finlandia	-	13.00	1.10
<i>Theander et al</i>	2006	Suecia			
- <i>Crit. 1993</i>			0.77	-	0.80
- <i>Crit. 2002</i>			1.42	15.57	0.93
<i>Lazarus et al</i>	2006	Inglaterra	2.63	37.50	1.53
<i>Mellemkjaer et al (cita)</i>	2008	Dinamarca	-	11.70	-

SIR, razón estandarizada de incidencia

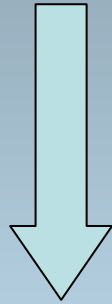
Factores predictores clínicos de mortalidad.

- Parotidomegalia.
- Manifestaciones extraglandulares.
- Púrpura - vasculitis.
- Adenopatias.
- Esplenomegalia.
- Sialoadenitis grado 3/4 .

Brito-Zerón Rheumatology 2007;46:1359-62. **Theander** Arthritis Rheum 2004;50:1262-9,
. **Ioannidis** Arthritis Rheum 2002;46:741-7.

Factores inmunológicos predictores de mortalidad.

- Factor reumatoide.
- C3
- C4
- CH50
- Crioglobulinas.

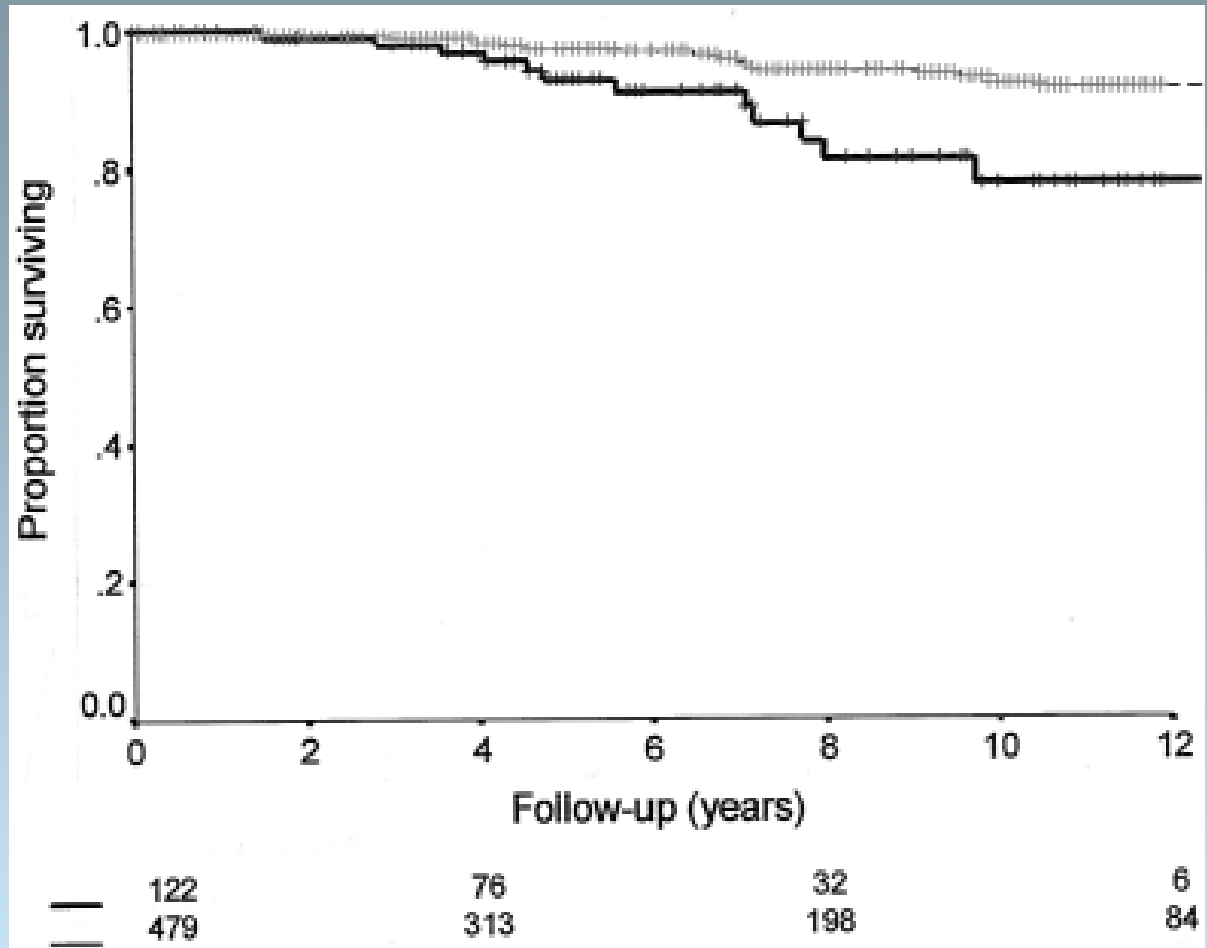


Predictores inmunológicos de mortalidad en pacientes con SS primario; razón de riesgo y significación estadística (en paréntesis).

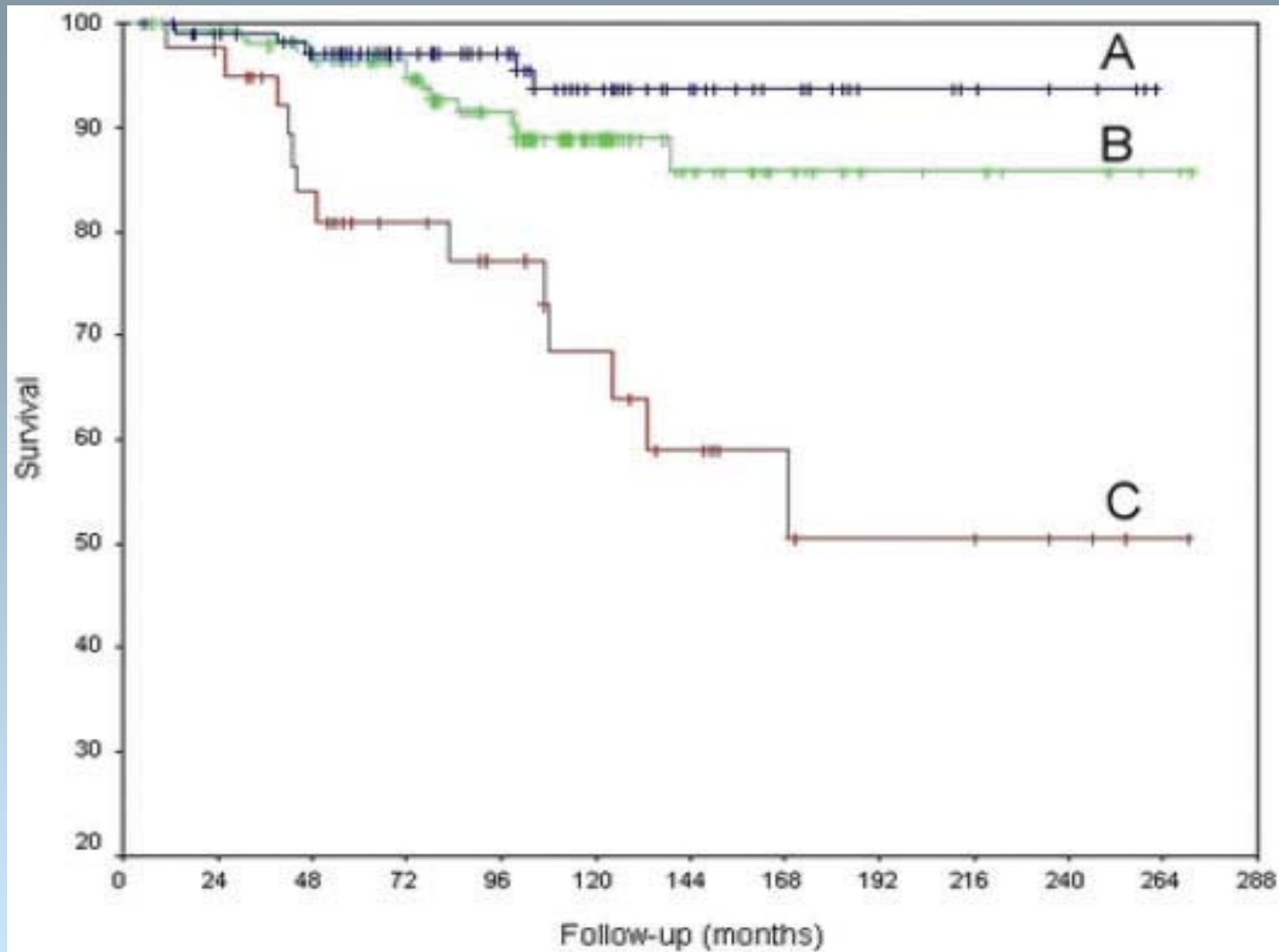
<i>Factores</i>	<i>Skopouli et al</i>	<i>Ioannidis et al</i>	<i>Theander et al</i>	<i>Ramos-Casals et al</i>	<i>Brito-Zerón et al</i>
FR	-	2.53 (0.016)	-	-	-
↓C3	-	NS	2.68 (0.007)	NE (0.036)	3.47 (0.05)
↓C4	4.90 (0.014)	4.39 (<0.001)	2.70 (0.009)	NE (<0.001)	5.47 (0.05)
↓C3 y ↓C4 al diagnóstico	-	-	3.00 (0.003)	-	-
↓CH50	-	-	-	NE (<0.001)	3.48 (0.002)
Crioglobulinas	-	-	-	-	4.58 (0.05)

FR, factor reumatoide; NE, razón de riesgo no especificado

Skopouli. Semin Arthritis Rheum 2000; 29:296-304, **Ioannidis.** Arthritis Rheum 2002;46:741-7.
Theander. Arthritis Rheum 2004;50:1262-9. **Ramos-Casals.** Rheumatology 2005;44:89-94.
Brito-Zerón .Rheumatology 2007.

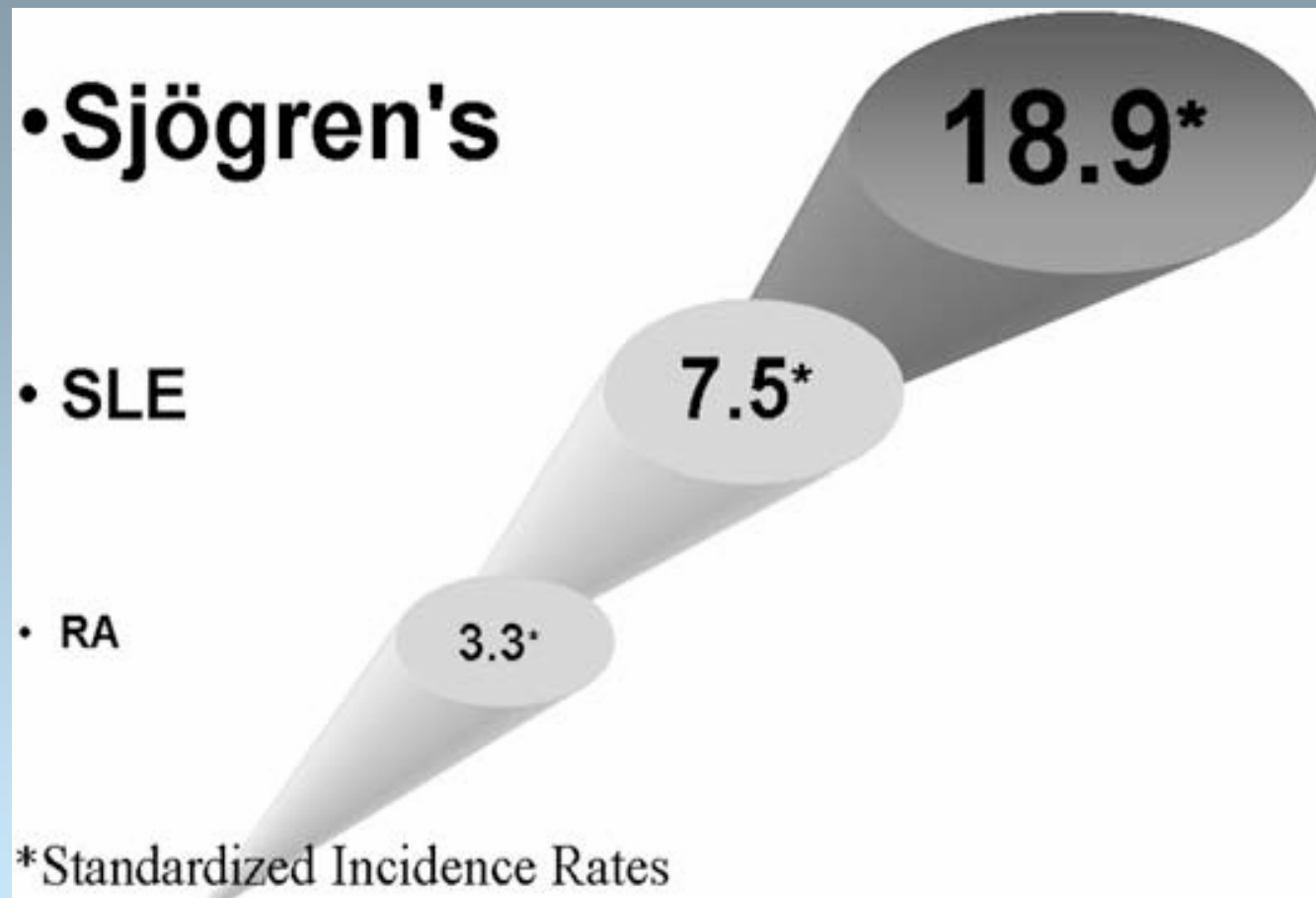


Kaplan-Meier plots for the **risk of death** in 601 patients in whom C4 levels were measured within 6 months of the beginning of followup, grouped according to low (n 122) and normal (n 479) levels of C4.



Prognostic classification: patients were classified according to the number of prognostic factors (vasculitis, parotid scintigraphy grades III/IV, hypocomplementaemia and cryoglobulinaemia) present at diagnosis into group A (no factor), group B (1 factor) and group C (2 or more factors). Survival rates for each group were 96%, 93% and 68%, respectively.

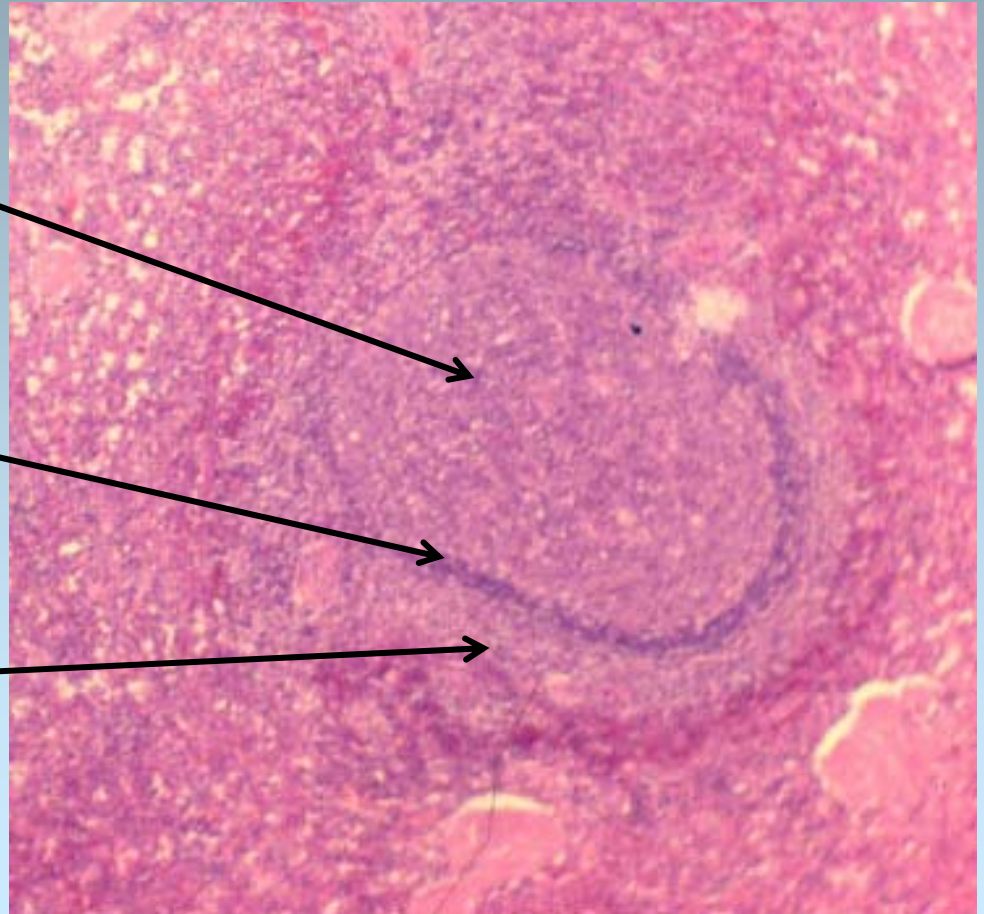
RIESGO DE LINFOMA-LINFOPROLIFERACIÓN



(Data from **Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM**. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337–44.)

FOLICULO LINFOIDE.

- Centro germinal
- Manto folicular
- Zona marginal

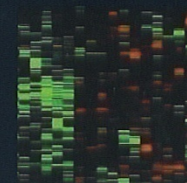
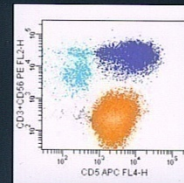
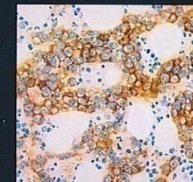
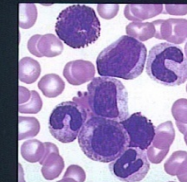
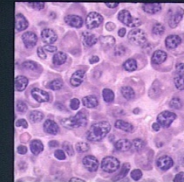
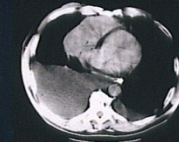


CLASIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS

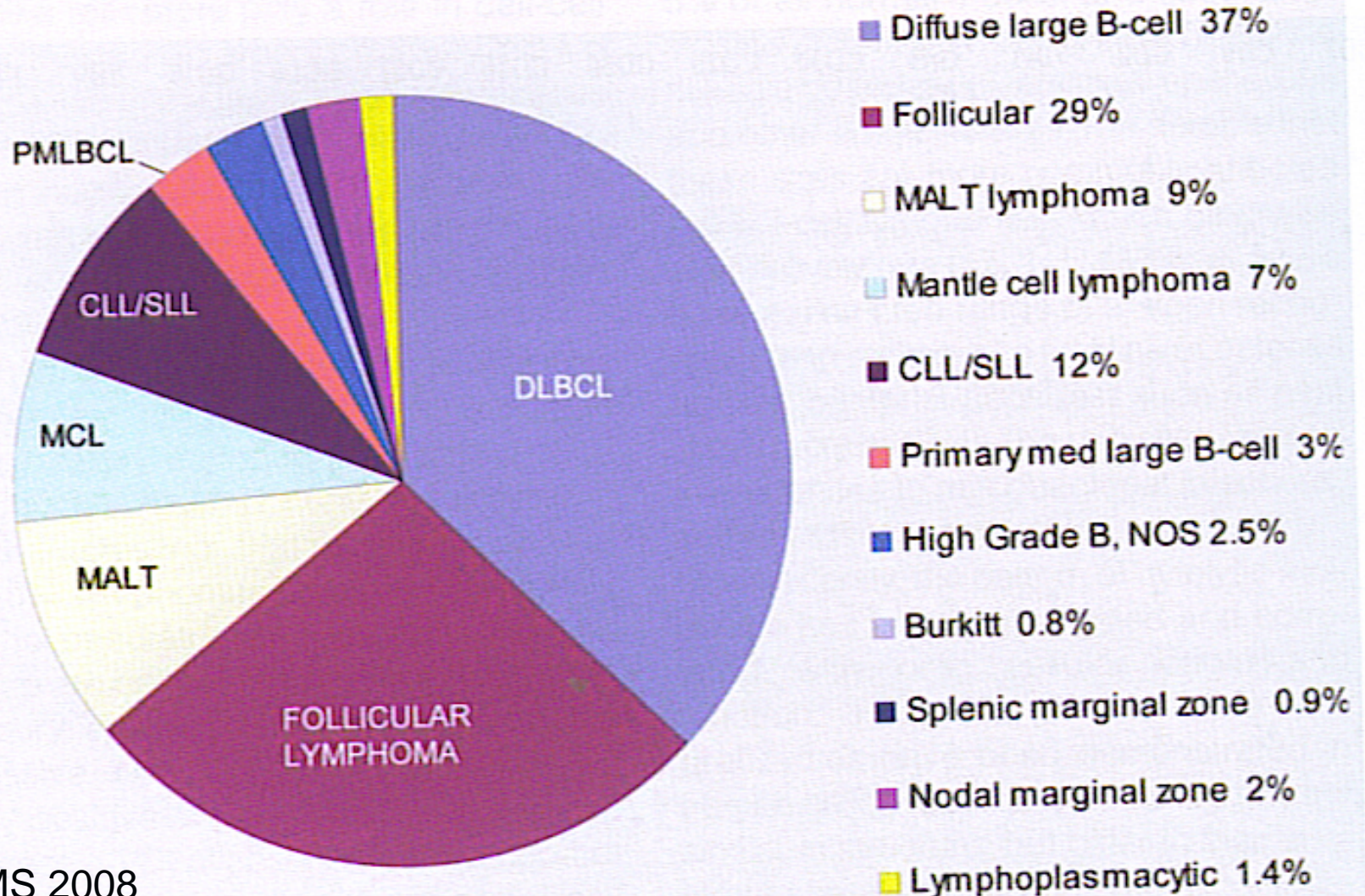
- **OMS 2008**
 - Neoplasias linfoides de células precursoras B i T.
 - Neoplasias de células B maduras.
 - Neoplasias de células T maduras i células NK.
 - Linfoma de Hodgkin.
 - Neoplasias de células histiocitarias y dendríticas.
 - Procesos linfoproliferativos post-transplante.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe,
Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



Linfomas B.



OMS 2008

Prevalencia de Linfoma en el SSjögren.

Prevalencia de linfoma en pacientes con SS: estudios previos

Autores	País	Año	Pacientes n	Linfoma n (%)	Promedio de seguimiento (años)
Talal y Bunim ¹²⁴	EE.UU.	1964	58	5 (8)	4
Bloch et al ⁶	EE.UU.	1965	62	3 (5)	2
Whaley et al ¹²⁵	Reino Unido	1973	171	2 (1)	NE
Kassan et al ¹²⁶	EE.UU.	1978	136	7 (5)	8,1
McCurley et al ⁷⁸	EE.UU.	1990	138	8 (6)	12
Kelly et al ¹²⁷	Reino Unido	1991	100	3 (3)	2,8
Pariente et al ¹²⁸	Francia	1992	62	4 (6)	3-27
Pavlidis et al ¹²⁹	Grecia	1992	120	8 (7)	7
Zufferey et al ¹²¹	Francia	1995	55	5 (9)	12
Kruize et al ¹³⁰	Países bajos	1996	31	3 (10)	10-12
Hernández et al ⁹⁷	España	1996	39	4 (10)	3,2
Tzioufas et al ⁶¹	Grecia	1996	103	7 (7)	5
Valesini et al ⁷⁴	Italia	1997	295	9 (3)	6
Davidson et al ¹³	Reino Unido	1999	100	3 (3)	10
Skopouli et al ¹⁰	Grecia	2000	261	11 (4)	3,6
Gannot et al ⁹³	EE.UU.	2000	80	6 (7)	10
Pertovaara et al ⁷⁹	Finlandia	2001	110	3 (3)	9
Ramos-Casals et al ⁵	España	2001	380	7 (3)	9
Total		-	2.311	98 (4)	-

NE: no especificado.

Linfoma en SS.

- Prevalencia de 4,3% de LNH.
- Edad media al diagnóstico 58 a.
- Tiempo medio hasta el diagnóstico de linfoma 7,5 a.

Tipos de linfoma NH en SS.

- Linfoma folicular.
- Linfoma de células del manto (MLL).
- Linfoma linfoplasmocitoide/inmunocitoma.
- Linfoma difuso de cels grandes B (DLBCL).
- Linfoma linfocítico de cels pequeñas (SLL).
- **Linfoma extranodal de la zona marginal (ZM) asociado a mucosas (MALT).*****

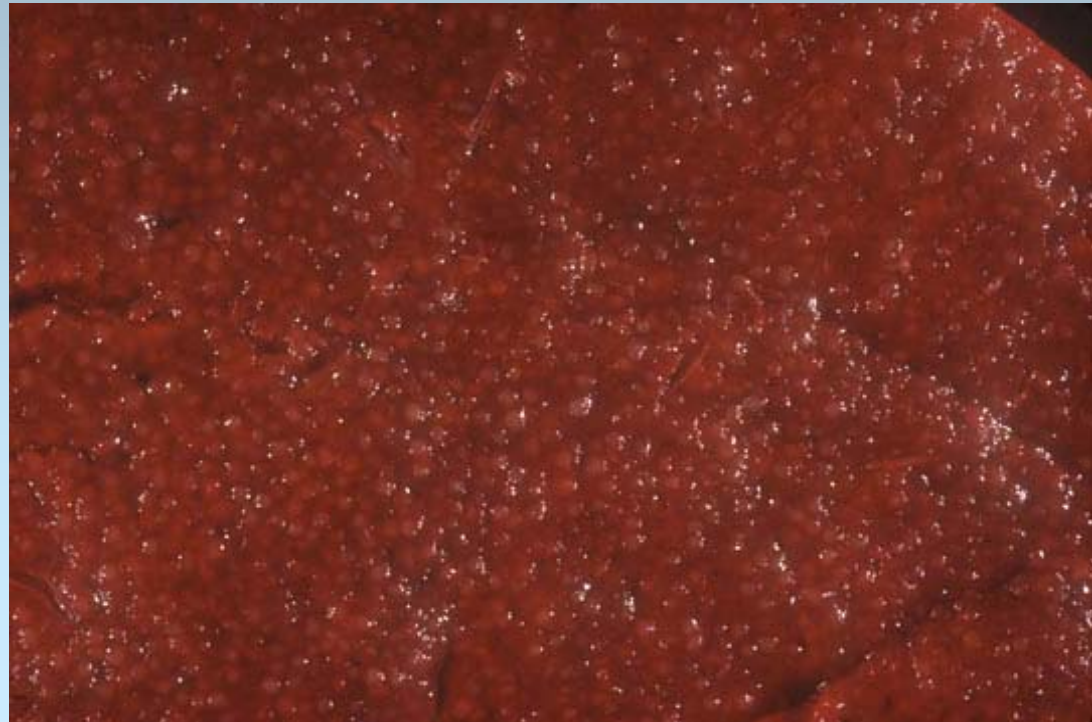
28 veces más riesgo de Linfoma de ZM (incluyendo MALT).

11 veces más riesgo de DLBCL).

Voulgarelis y cols Rheuma Dis Clin N Am 34; 2008; 921-933.

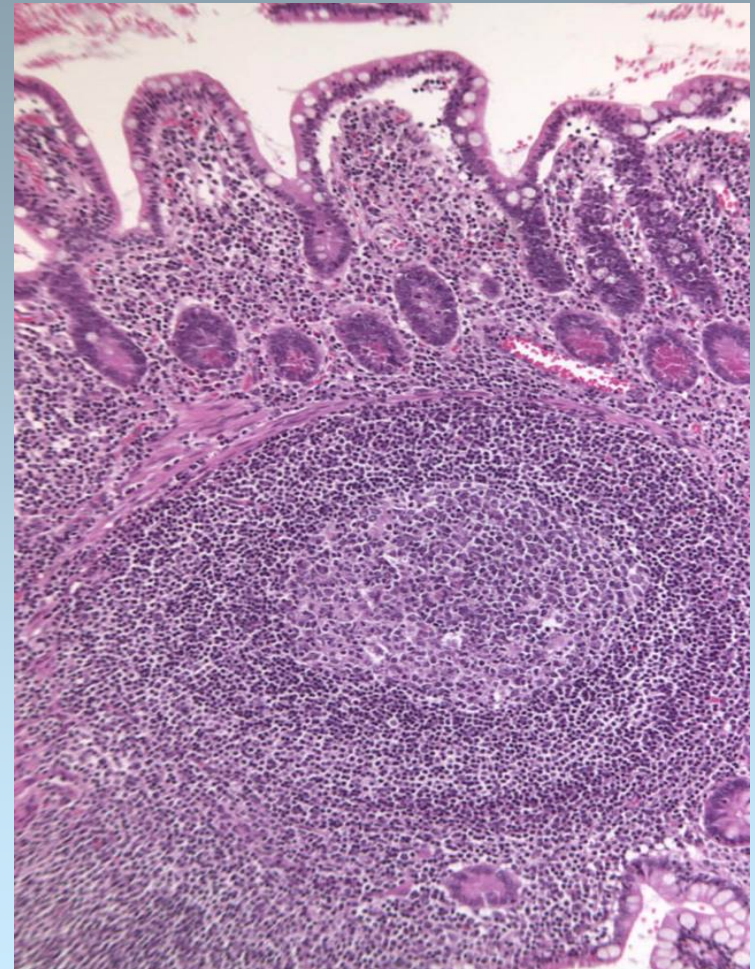
LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL

- Crecimiento de la zona marginal del folículo linfoide (linfocitos B monocitoides)
- Grupo heterogéneo de neoplasias de células B
 - Nodal, poco frecuente
 - Extranodal asociado a mucosas (MALT), más frecuente
 - Esplènico
- Indolentes
- Immunofenotipos:
 - CD19, CD20, CD79a, IgD, positivos



LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

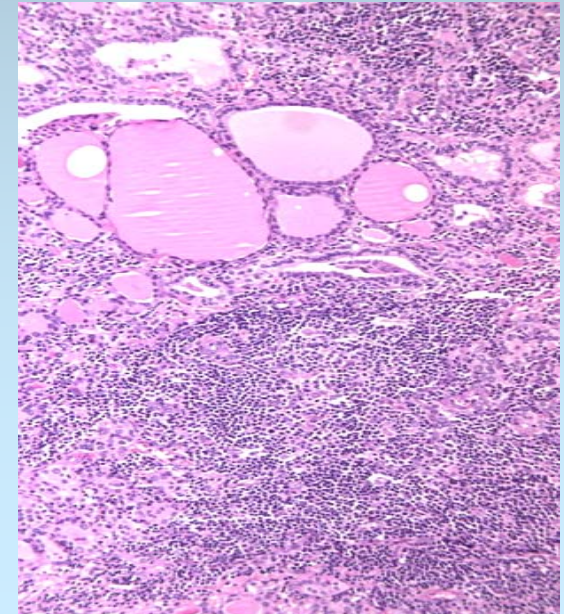
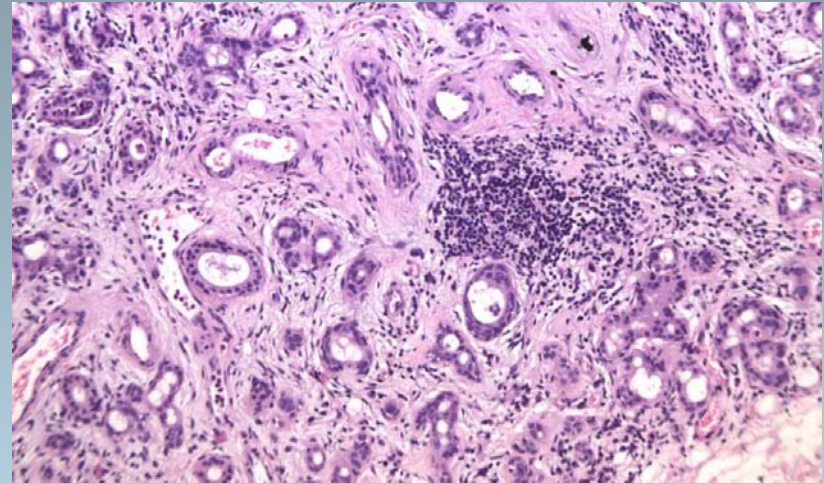
- Estímulo constante al tejido limfoide que se inicia como una proliferación policlonal que adquiere mutaciones y aberraciones cromosòmicas a lo largo del tiempo, se hace clonal y comienza a proliferar de forma autònoma
- Translocacions $t(11;18)$ i $t(11;14)$
- Crecimiento de la zona marginal del folículo linfoide i *lesión linfoepitelial*.



LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

- **EXTRANODAL ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)**

- Tubo digestivo
 - Pulmón
 - Glándula salival
 - Tiroides
 - Piel
 - Mama...
- Se originan en tejidos con inflamación crónica secundaria a enf autoinmunes (Sd. de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto) ó infecciosas (H.pylori)
 - Localizados durante largos períodos
 - Pueden regresar si se erradica el factor causal.



Linfoma en SS. Características de linfomas de ZM - MALT.

- Performance status (0-1) . 85%.
- Síntomas B. 15%.
- Estadío clínico (enf localizada). 61%.
- Nodal. 15%.
- Extranodal. 46%.
- Nodal-Extranodal. 39%.
- Esplenomegalia. 7%.
- Médula ósea. 7%.
- Enf. Tumoral 7%.

Afectación extranodal de LNH en SS.

- Glándula salival.***
- Pulmonar.*
- Gástrica.*
- Mama.
- Timo.
- Mucosa oral, úvula, nasofaringe.
- Bazo.
- Glándula lagrimal.
- Etc...

Linfomagénesis.

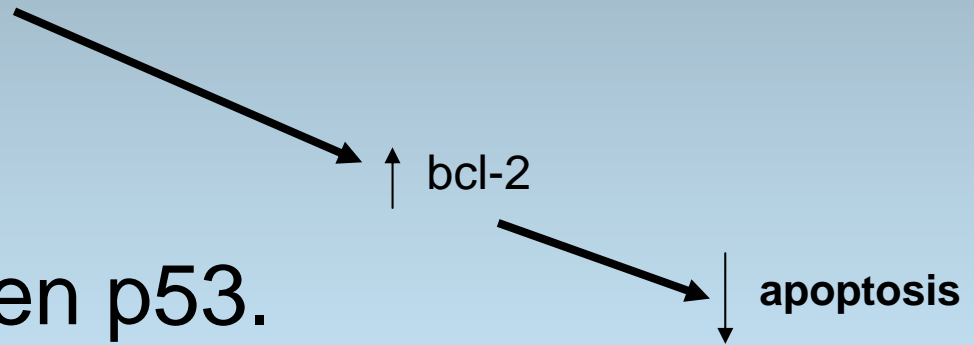
- Hiperestimulación de linfos B.
- Alteraciones genéticas:

Traslocación t (14:18), t (1:14), t (11:18)

Trisomía 3.

Mutación gen p53.

Anomalías en reparación ADN.



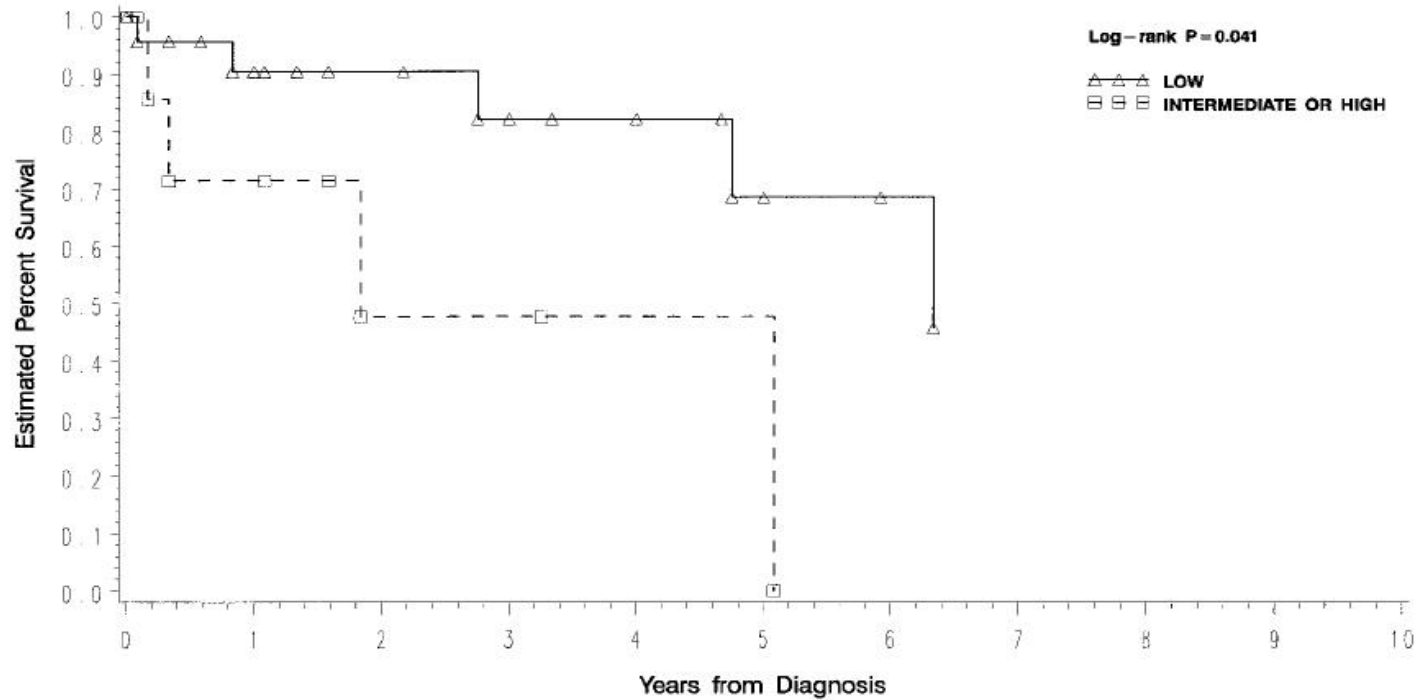
- Infección : VEB, VHH-6, VHC, H.Pylori.

Anatomic site distribution and frequency (%) of chromosomal translocations and trisomies 3 and 18 in MALT lymphomas¹.

Site	t(11;18) (q21;q21)	t(14;18) (q32;q21)	t(3;14) (p14.1;q32)	t(1;14) (p22;q32)	+3	+18
Stomach	6-26	1-5	0	0	11	6
Intestine	12-56	0	0	0-13	75	25
Ocular adnexa/orbit	0-10	0-25	0-20	0	38	13
Salivary glands	0-5	0-16	0	0-2	55	19
Lung	31-53	6-10	0	2-7	20	7
Skin	0-8	0-14	0-10	0	20	4
Thyroid	0-17	0	0-50	0	17	0

¹Data summarized according to Streubel *et al.* {2109A} and Remstein *et al.* {1836}.

OMS 2008



Survival time from the diagnosis of lymphoma, by histologic classification, in patients with Sjögren's syndrome.

Voulgarelis y cols. Arthritis Rheumatism 1999; 42;8:1765-1772.

FACTORES PREDICTORES DE LINFOPROLIFERACIÓN

Factores predictores clínicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (en paréntesis)

Factores	<i>Kassan et al</i>	<i>Valesini et al</i>	<i>Sutcliffe et al</i>	<i>Skopouli et al</i>	<i>Ioannidis et al</i>	<i>Theander et al</i>	<i>Brito Zerón et al</i>
Artralgias	-	NE (<0.001)	-	-	-	-	-
Parotidomegalia	9.20 (0.01)	-	15.10 (0.01)	-	5.56 (0.002)	-	6.37 (<0.001)
Esplenomegalia	-	NE (<0.001)	-	-	-	-	-
Adenopatías	3.70 (0.040)	NE (0.006)	9.70 (0.030)	-	2.62 (0.023)	-	-
Úlceras cutáneas	-	-	21.70 (0.020)	-	-	-	-
Púrpura	-	-	-	16.30 (0.002)	5.05 (<0.001)	4.64 (0.017)	-

NE, razón de riesgo no especificado

Factores predictores inmunológicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (en paréntesis)

Factores	Skopouli et al	Pertovaara et al	Ioannidis et al	Ramos et al	Theander et al	Brito-Zerón et al
↑IgM	-	NE (0.042)	-	-	-	-
Anti-Ro/SSA	-	-	3.17 (0.015)	-	-	-
Anti-La/SSB	-	-	2.47 (0.030)	-	-	-
↓C3	-	-	-	NE (0.017)	6.18 (0.009)	7.54 (0.05)
↓C4	7.50 (0.001)	-	3.11 (0.009)	NE (0.013)	9.49 (0.006)	-
Crioglobulinas	7.90 (0.001)	-	-	-	-	-
↓ linfocitos CD4+	-	-	-	-	8.14 (0.002)	-

NE, razón de riesgo no especificado

Factores predictores clínicos de linfoproliferación en SS.

- Parotidomegalia.
- Adenopatias .
- Esplenomegalia.
- Vasculitis-úlceras cutáneas.
- Púrpura.

Ionnadis y cols. Arthritis Rheuma, 2002; 46: 741-7.

Zufferey y cols Scand J Rheumatol 1995; 24: 342-5.

Theander y cols Ann Rheum Dis, 2006; 65: 796-803.

Skopouli y cols Semin Arthritis Rheum, 2000; 29: 296-304.

Factores predictores inmunológicos de linfoproliferación en SS.

- Hipocomplementemia.***
- Crioglobulinemia.***
- Disminución de linfocitos T CD4+.*
- Presencia de Ro/La.
- Inmunoglobulinas monoclonales circulantes.

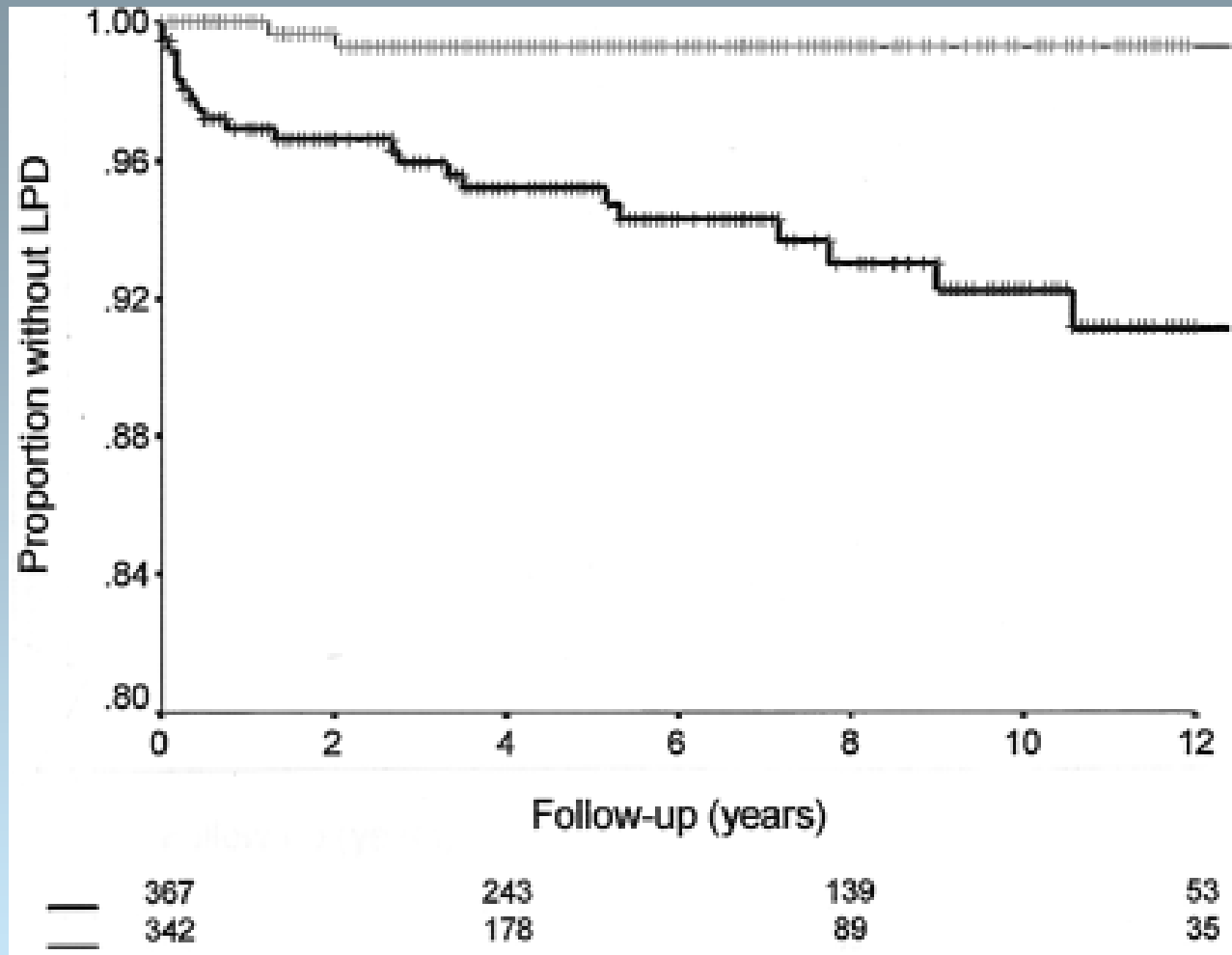
Ionnadis y cols. Arthritis Rheuma, 2002;46:741-7.

Zufferey y cols Scand J Rheumatol 1995;24:342-5.

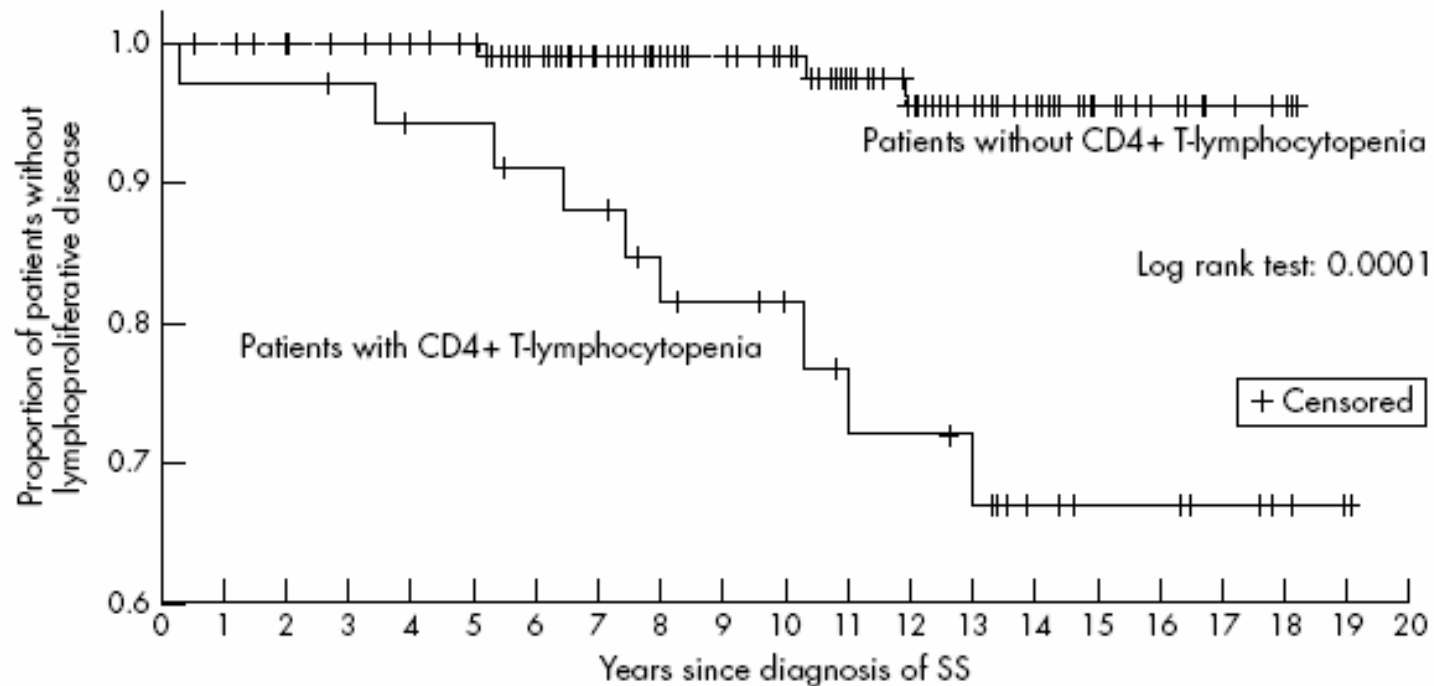
Theander y cols Ann Rheum Dis, 2006;65:796-803.

Skopouli y cols Semin Arthritis Rheum, 2000;29:296-304

Brito-Zerón y cols Rheumatol 2007;46:1359-62.



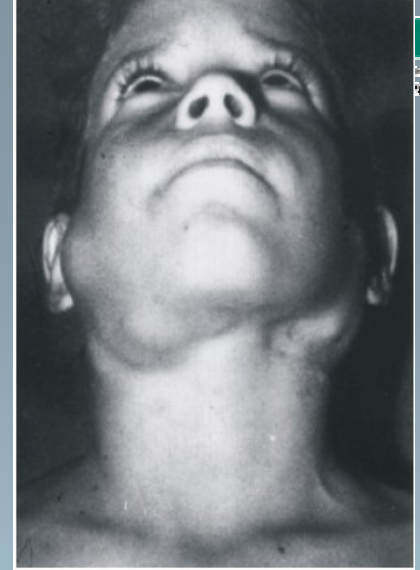
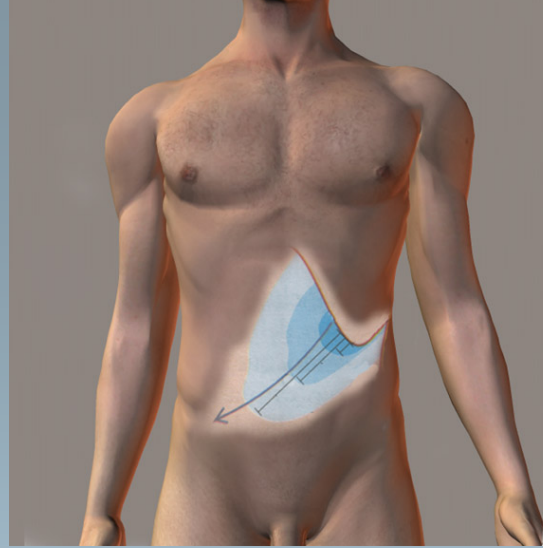
Kaplan-Meier plots for the **risk of developing a lymphoproliferative disease (LPD)** in 709 patients without a diagnosis of LPD at the beginning of study followup, grouped according to the presence (n 367) and absence (n 342) of at least one adverse predictor (parotid enlargement, palpable purpura, low C4 levels) at baseline..



Kaplan-Meier plots for the risk of lymphoproliferative disease in patients with or without CD4+ T lymphocytopenia.

Theander y cols. Ann Rheum Dis 2006 ; 65: 796-803.

Diagnóstico

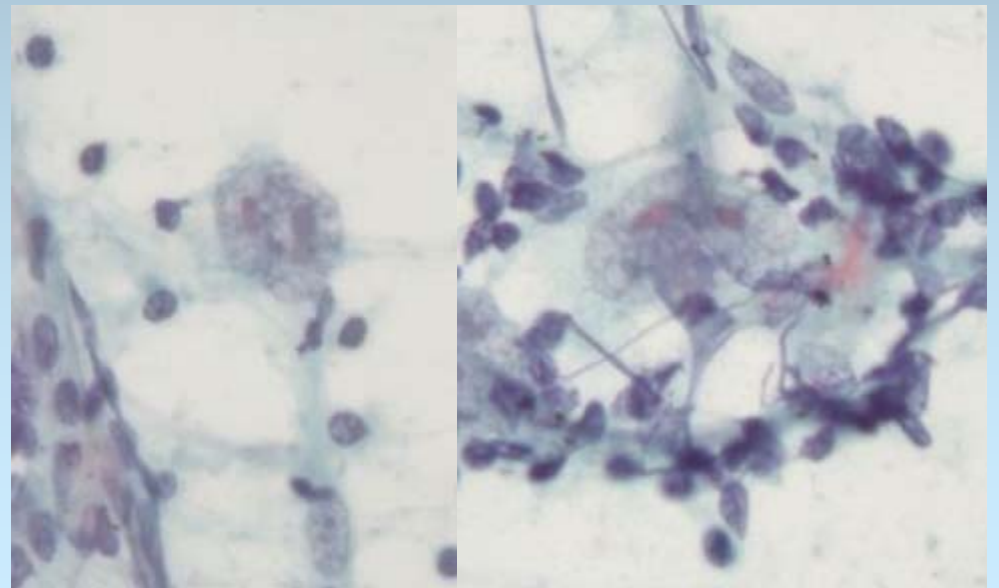
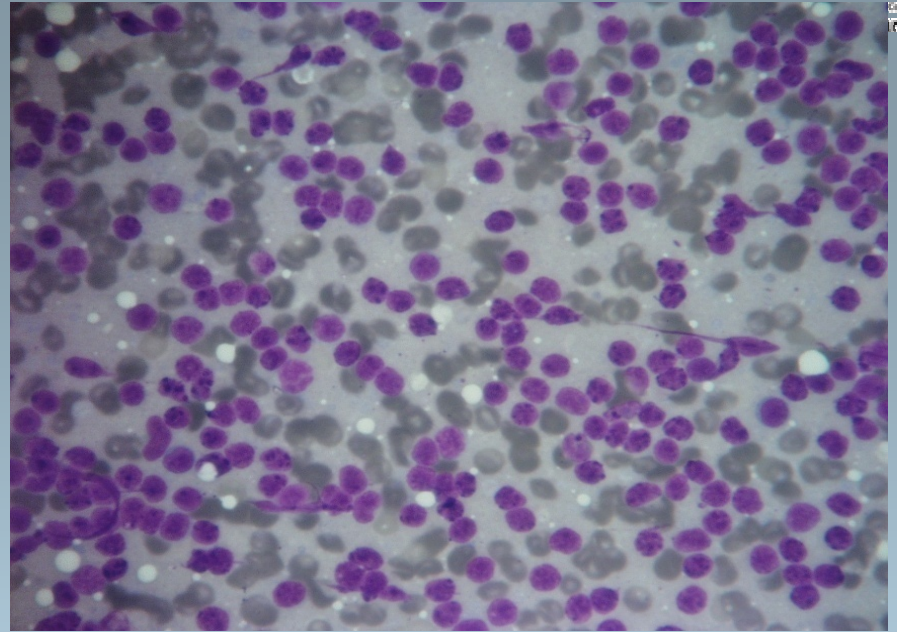


- Anamnesis.

- Exploración.



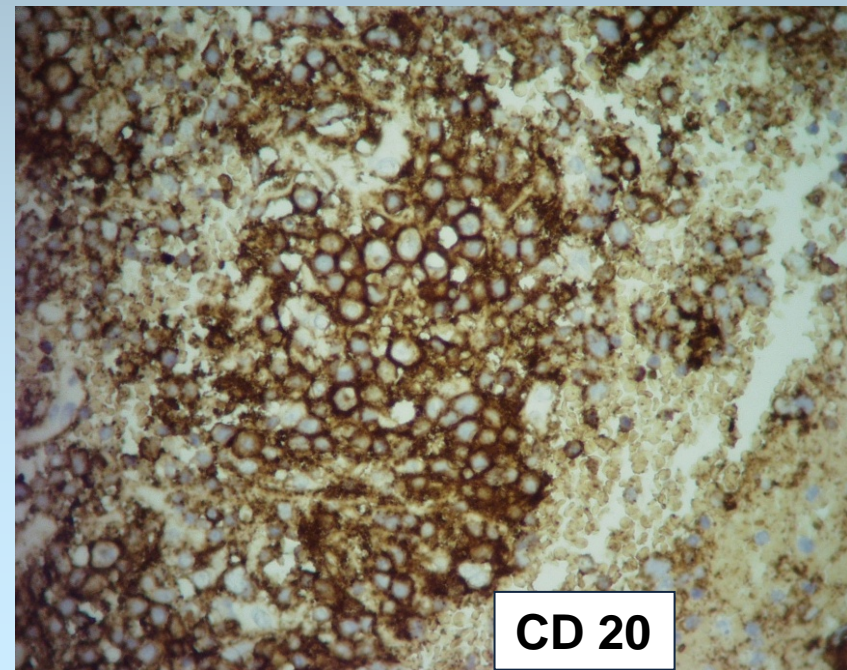
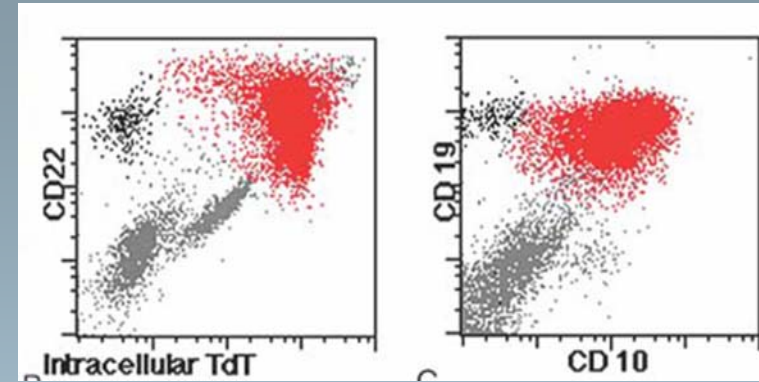
PAAF

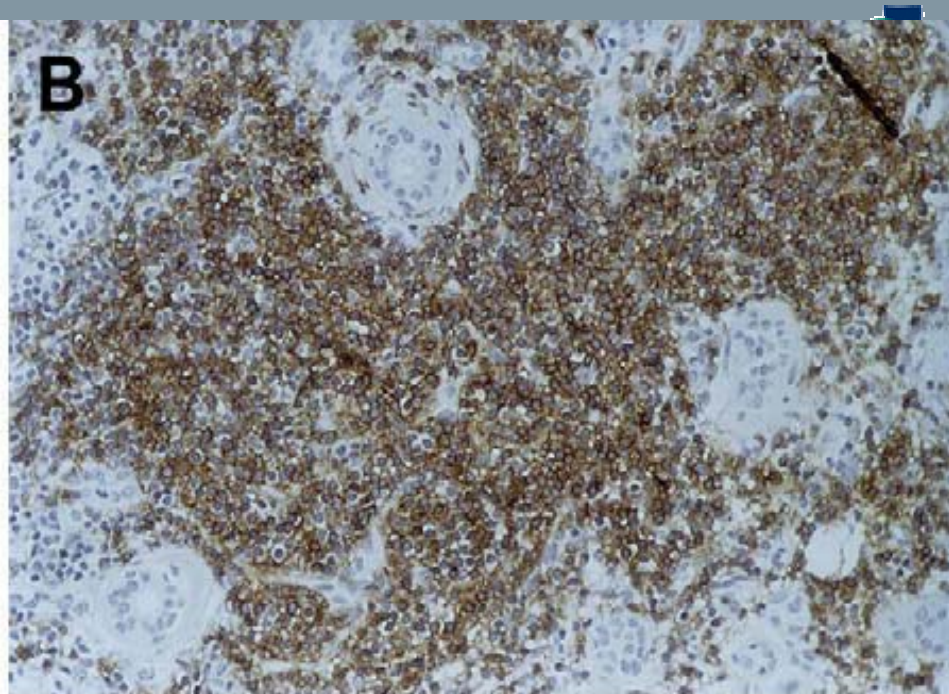
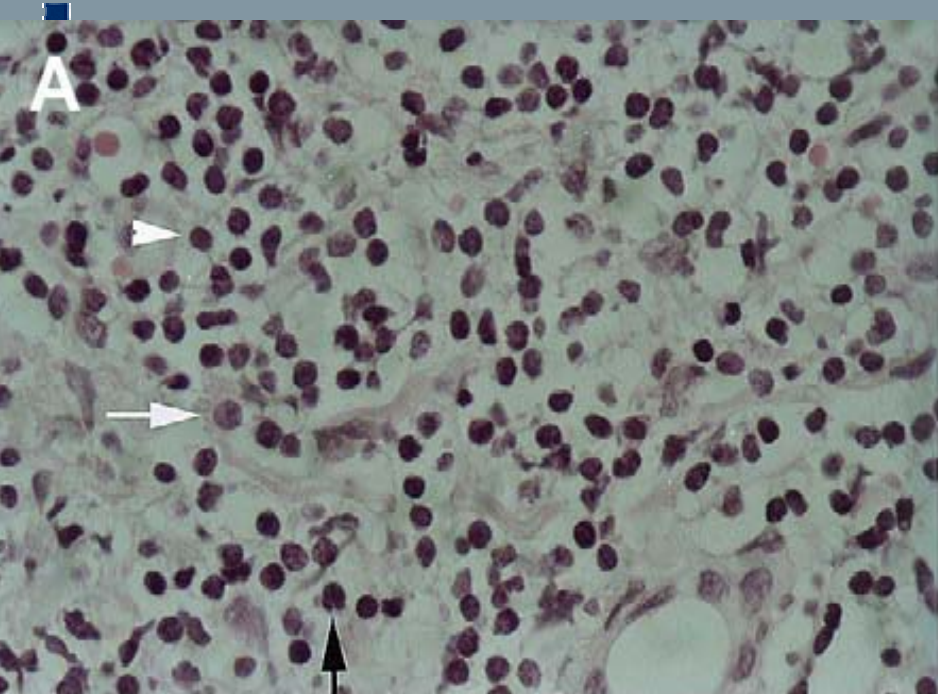


PAAF-Biopsia

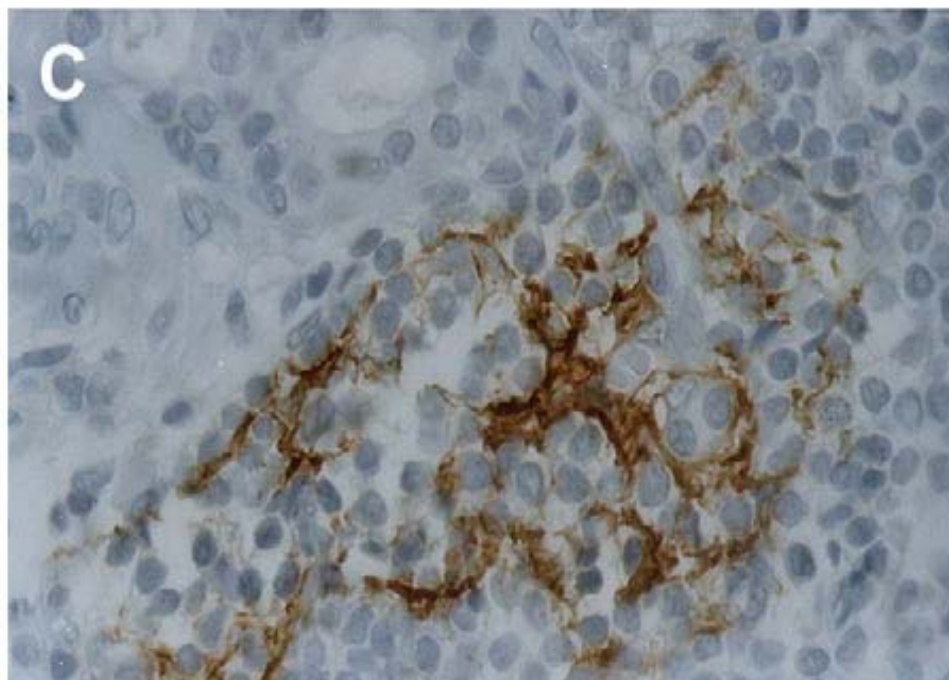
Ganglio-parótida-pulmón-piel-estómago.

- Citometria de flujo.
- Bloque celular.
- Inmunohistoquímica.
- Estudio inmunofenotípico.
- Estudio inmunogenotípico.





↑
Infiltrado linfocítico
centrocitos y cels B
monocitoides



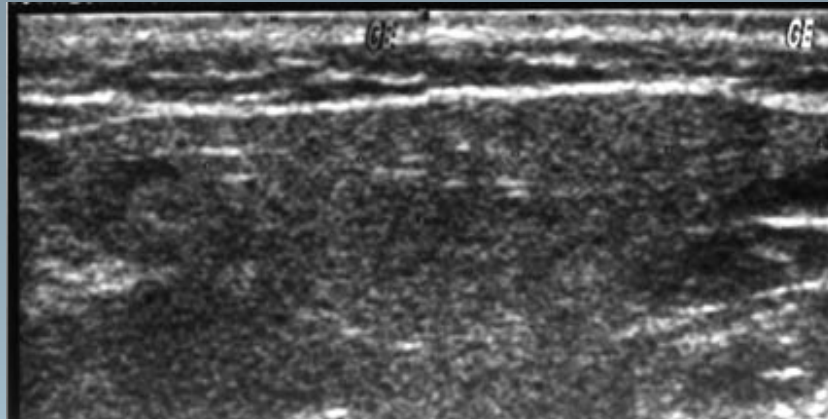
↑
Anti-CD20
←
Anti-CD21

Técnicas de imagen.

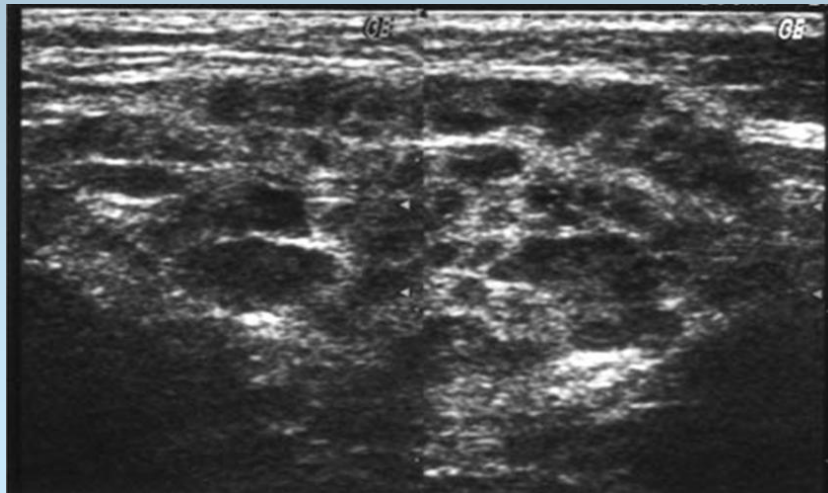
- Ecografía.
- Sialografia convencional.
- Sialo RMN.
- RMN glandular.
- TAC.

Sensibilidad ECO: 94%, RMN : 81%, RMN sialo:96%, Sialo: inf 70%.

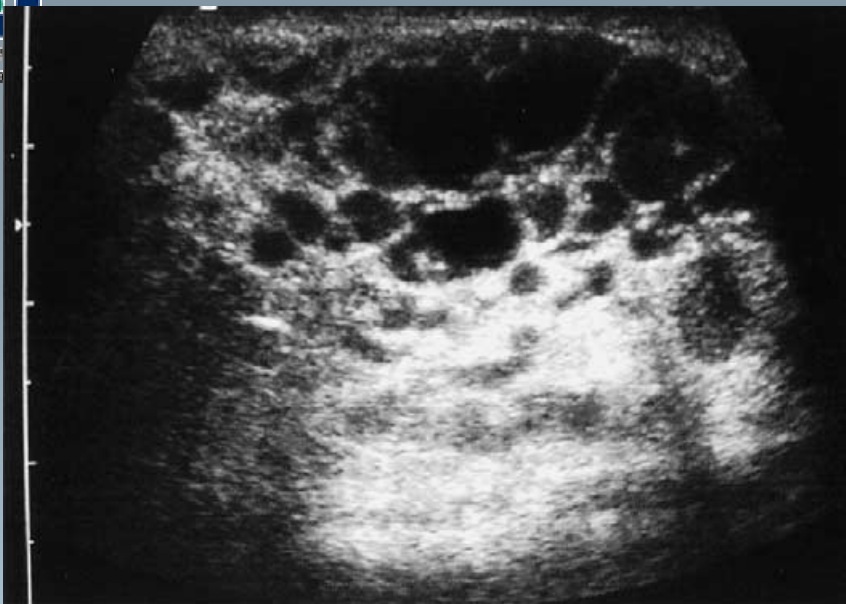
Niemela y cols. Rheumatology 2004; 43:875-879.



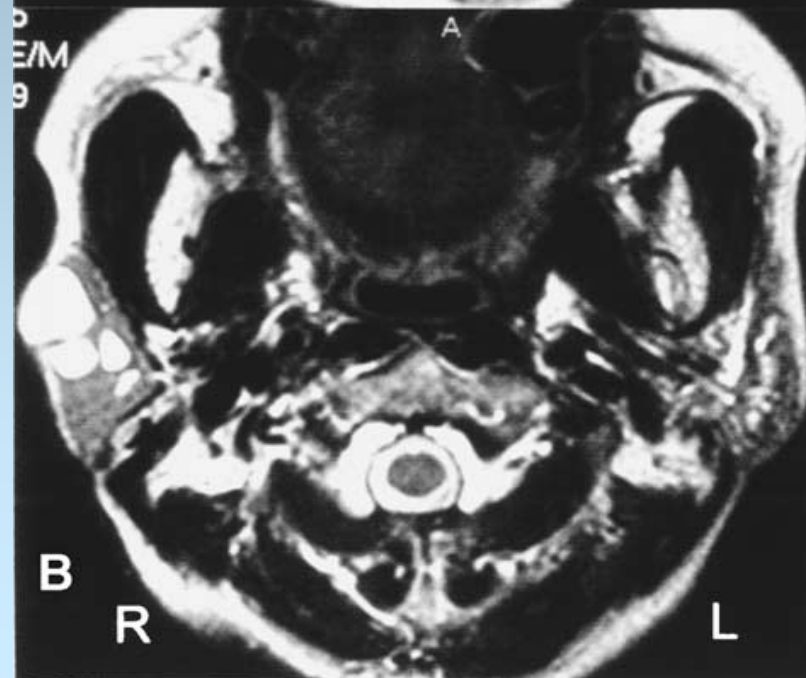
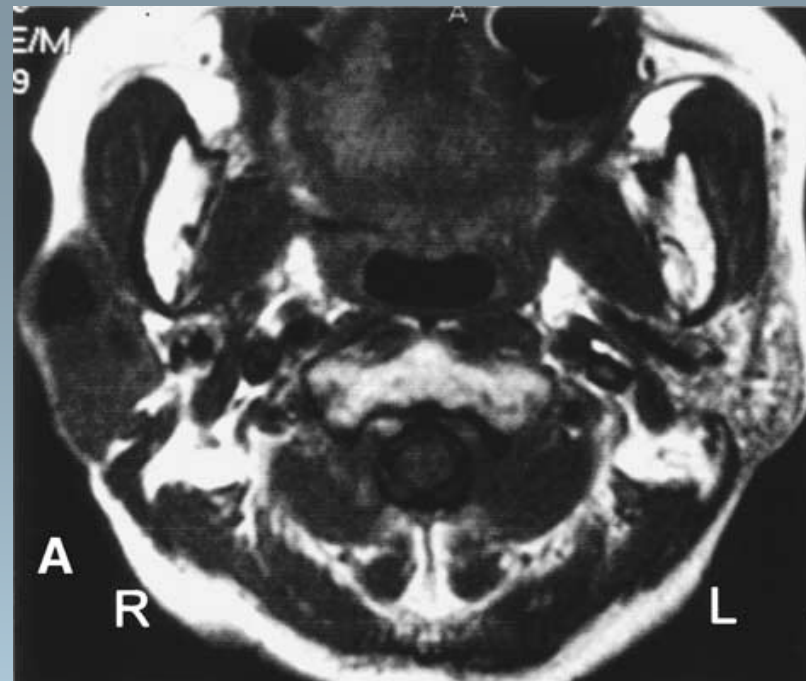
Ecografía parotídea normal



Ecografía con patrón no homogéneo del SS.

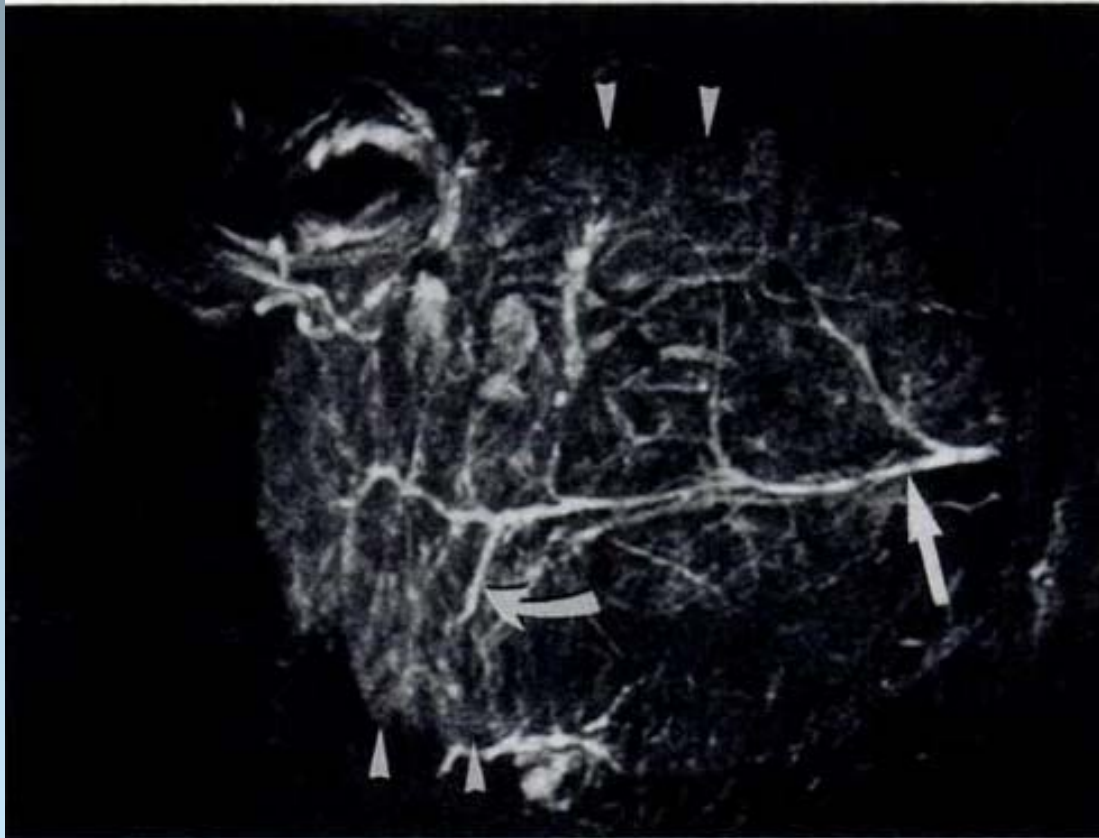


Ecografía con aumento del tamaño de parótida derecha con múltiples señales hipoeoicas.

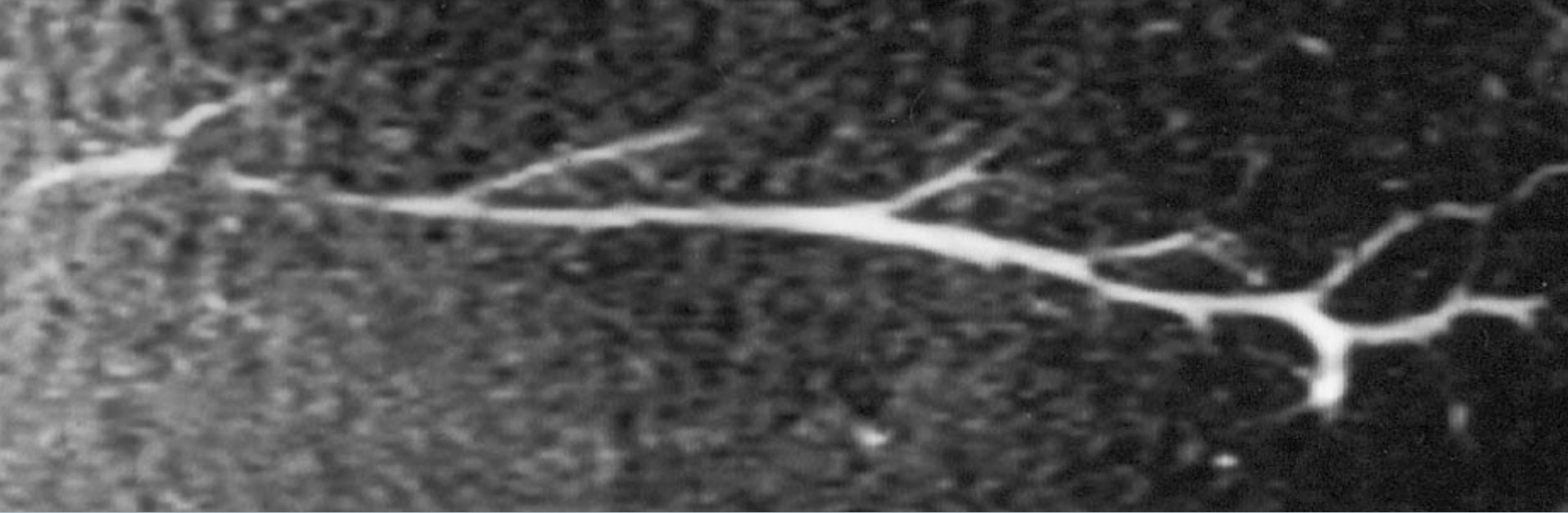


RMN que muestra aumento de parótida con múltiples focos con baja señal en T1 e incremento en T2.



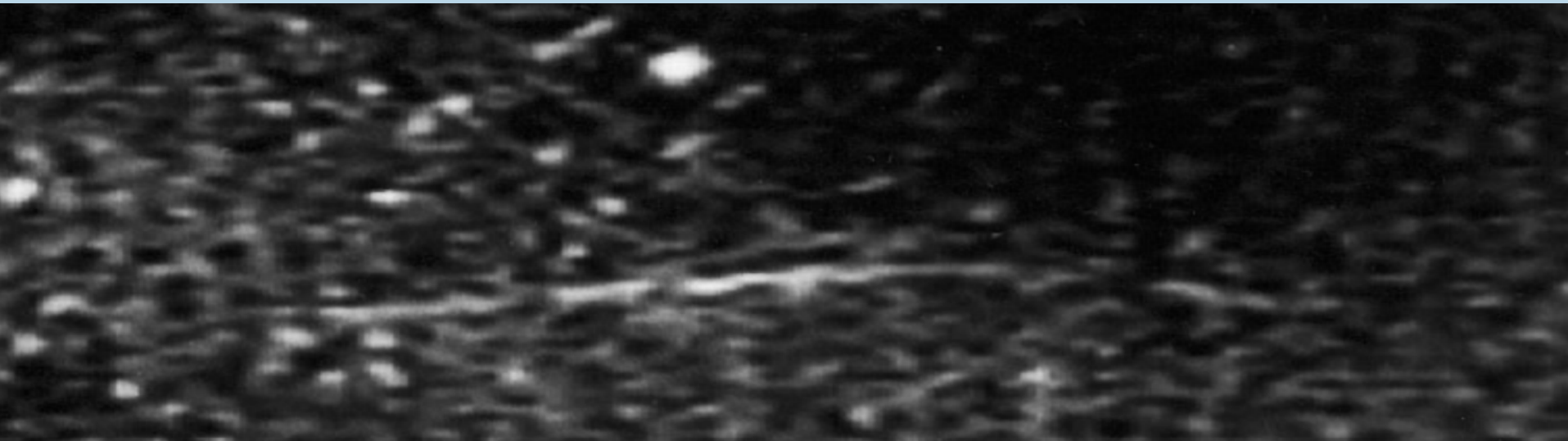


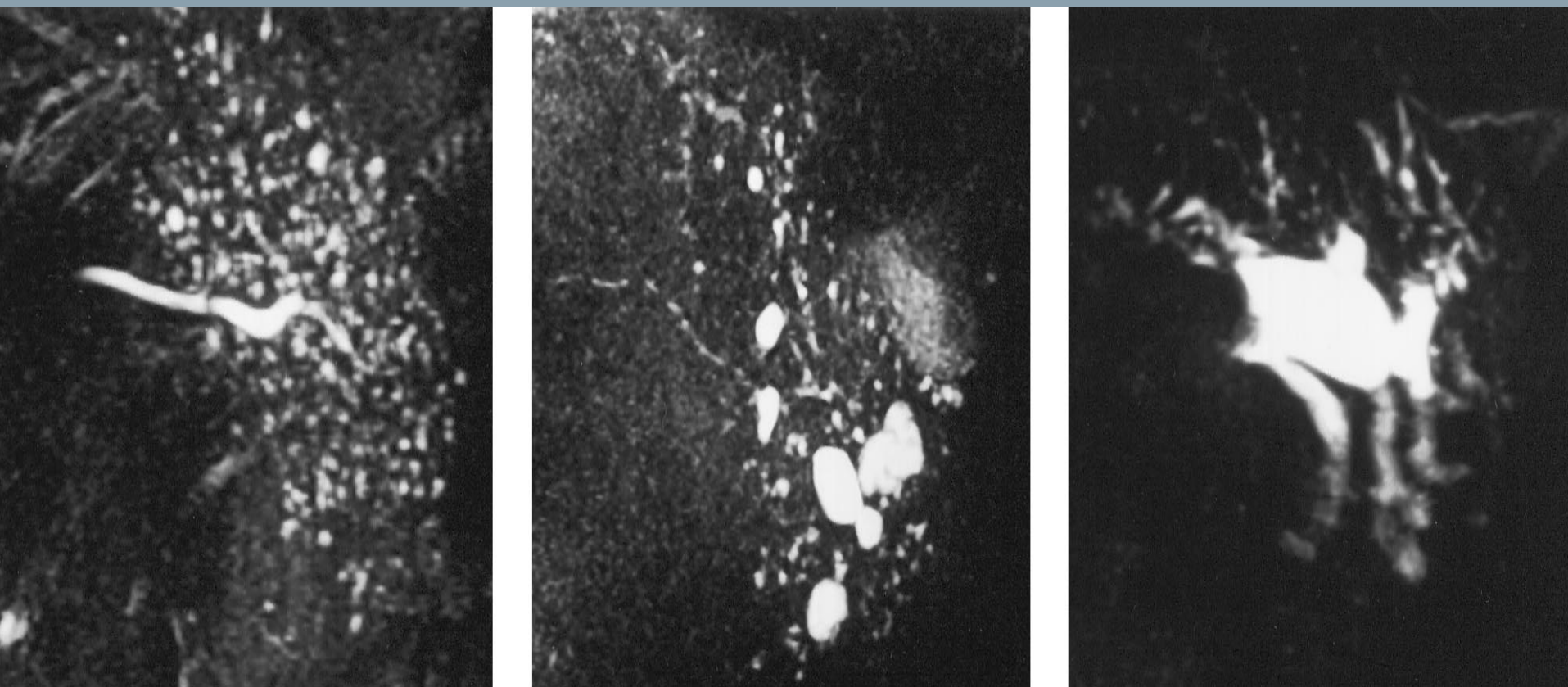
RMN Sialografia . Normal.



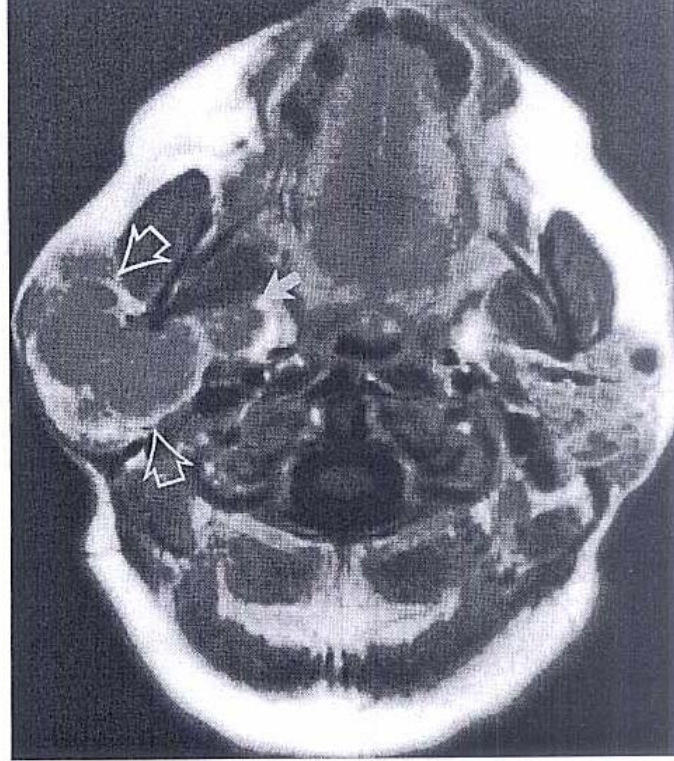
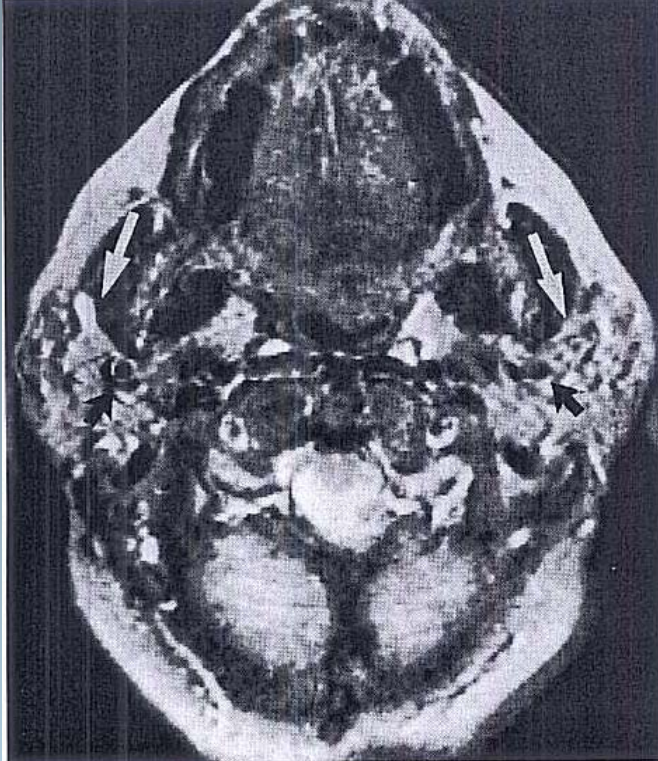
. MR sialogram of the normal parotid gland duct in a healthy volunteer. Main duct and intraglandular ducts are well seen.

MR sialogram in a 11-year-old girl with primary Sjögren syndrome. Diffuse areas of punctate high signal intensity 1 mm or less in diameter are distributed throughout the duct (stage 1, punctate appearance).





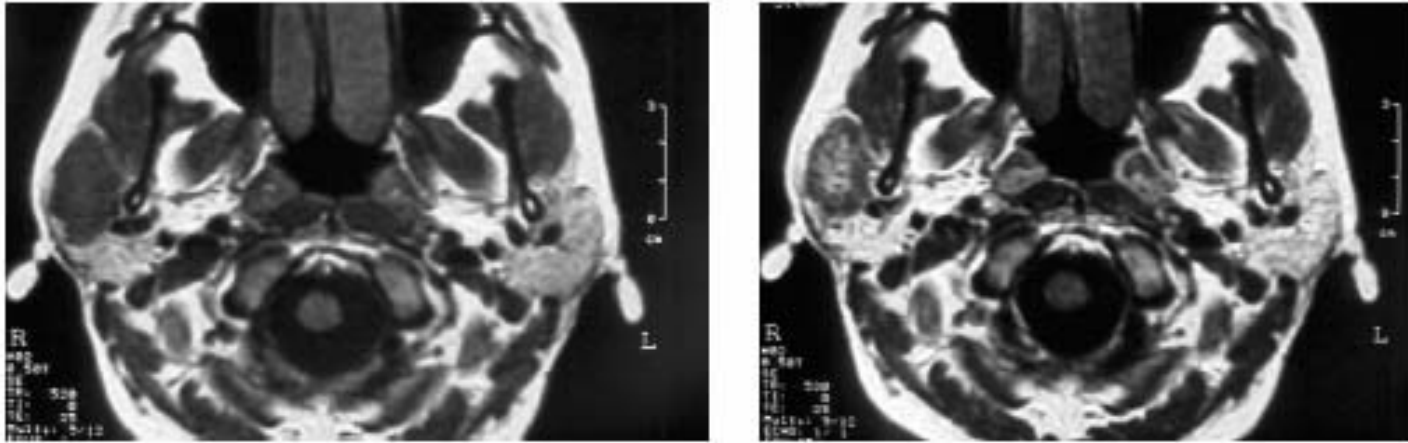
RMN sialografia. Diferentes estadios de afectación en el SSjögren.



Estadío IV. SS.



Linfoma. SS.



43-year-old patient who presented a swelling of the right parotid gland suggestive of a pleomorphic adenoma. T1-weighted MR images show a well-delineated lesion hypointense to normal parotid gland, which enhances heterogeneously after injection of Gadolinium. The lesion was slightly hyperintense on T2-weighted images. At surgery, a MALT lymphoma of the parotid gland was diagnosed.

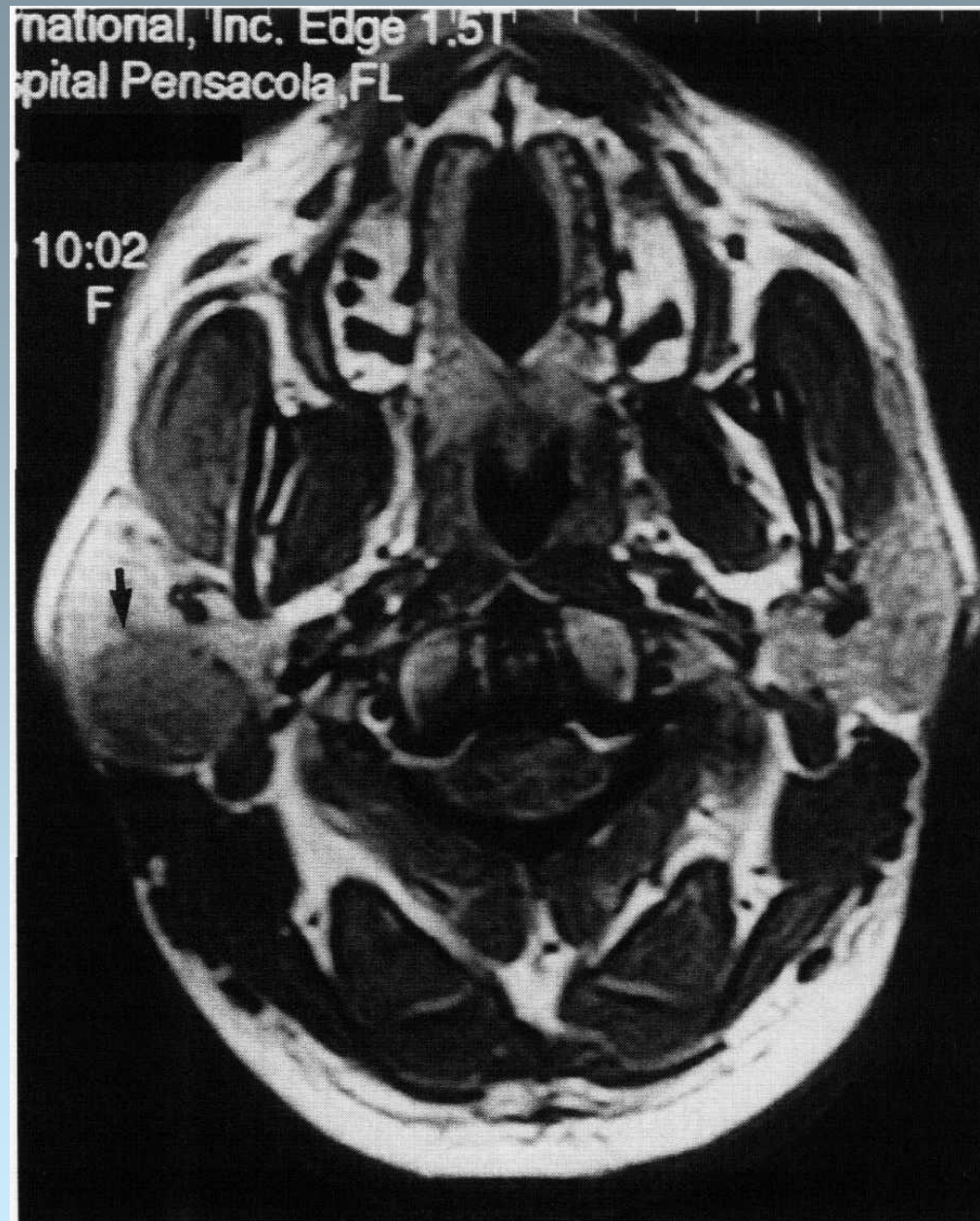


Fig 1. Magnetic resonance image of primary parotid lymphoma (arrow).

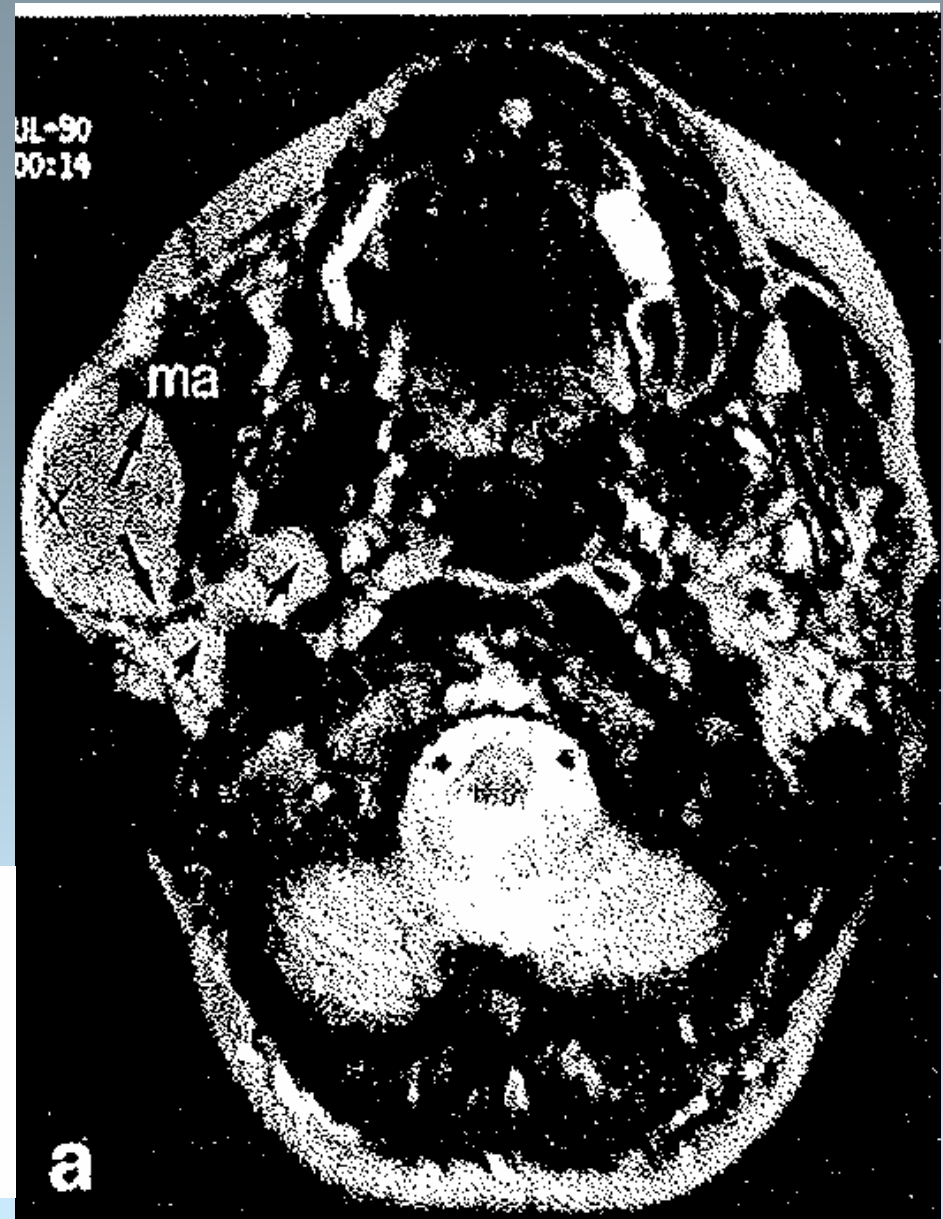


Fig. 1 a MRI transverse T2-weighted sequence in patient 1 with a 5-year history of Sjögren's syndrome (SS). Tumor is homogeneous with a high signal intensity and clear margins (*large arrows*). Presumed lymph nodes are seen in the deep part of the gland (*small arrows*). SS typical signal pattern can be seen in the contralateral gland. Biopsy site is represented by X. Masseter muscle (*ma*). **b** Histopathology of biopsy specimens from patient 1. Tumor is a B-cell, non-Hodgkin lymphoma of low malignancy with monomorphic lymphoplasmocytoid infiltration ("immunocytoma"). No glandular structures can be defined. Giemsa stain, $\times 80$; *inset* $\times 250$

Diagnóstico por imagen.

- Estudio combinado ECO-RMN.
- Seguimiento con ECO.
- RMN basal y si hay anomalías en la exploración ó en ECO.
- ECO orienta el lugar de la punción.
- En RMN hay baja señal en T1 y aumenta en T2 y con la captación de contraste.
- Diferente comportamiento en quistes.

Makula y cols Rheumatology 2000; 39:97-104 . **Tonami** y cols AJNR August 2008;191:1199-1203.
Niemela y cols. Rheumatology 2004; 43:875-879. **Grevers** y cols Eur Arch Othorinolaryngol
1994;251:214-217. **Vogl** y cols Eur Radiol 1996;6: 46-51.

Clasificación pronóstica de pacientes con SS.

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 46, No. 3, March 2002, pp 741-747

DOI 10.1002/art.10221

© 2002, American College of Rheumatology

Long-Term Risk of Mortality and Lymphoproliferative Disease and Predictive Classification of Primary Sjögren's Syndrome

John P. A. Ioannidis,¹ Vassilios A. Vassiliou,² and Haralampos M. Moutsopoulos²

Conclusions. In patients with primary SS, 1 in 5 deaths is attributable to lymphoma. The presence of palpable purpura and low C4 levels at the first visit adequately distinguishes high-risk patients (type I primary SS) from patients with an uncomplicated disease course (type II [low-risk] primary SS).

Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors

P. Brito-Zerón, M. Ramos-Casals, A. Bove, J. Sentis¹ and J. Font[†]

Conclusion. The main prognostic factors for an adverse outcome identified in our cohort of patients with primary SS were vasculitis, severe involvement in parotid scintigraphy, hypocomplementaemia and/or cryoglobulins at diagnosis. Patients with at least two of these factors need a closer follow-up.

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 50, No. 4, April 2004, pp 1262–1269
DOI 10.1002/art.20176
© 2004, American College of Rheumatology

Mortality and Causes of Death in Primary Sjögren's Syndrome

A Prospective Cohort Study

Elke Theander, Rolf Manthorpe, and Lennart T. H. Jacobsson

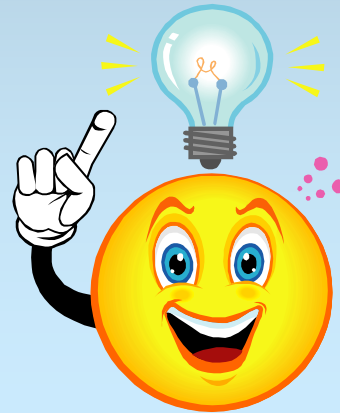
Conclusion. No increased all-cause mortality could be detected for patients with primary SS compared with the general population. When subgroups of primary SS were compared, excess mortality due to lymphoproliferative malignancy was found in patients fulfilling the AECC, the strongest predictor for unfavorable outcome being low C3 and/or C4 levels at the time of diagnosis.

- La presencia en el diagnóstico de alguno de los factores siguientes se asocia con una peor evolución de la enfermedad. (**SS tipo I**), la ausencia con mejor evolución (**SS tipo II**).
- Esta clasificación implica una aproximación y seguimiento del paciente diferente.

- **Afectación severa de glándulas salivares** : grados III/IV en gammagrafía parotídea, parotidomegalia.
- **Afectación extraglandular activa** : (vasculitis!).
- **Factores predictores de linfoproliferación** : parotidomegalia, adenopatias, esplenomegalia.
- **Alteraciones inmunológicas-laboratorio** : complemento bajo, crioglobulinemia mixta, linfopenia CD4, banda monoclonal y FR.

SSTipo I : 20% de casos. **SSTipo II** :80%.

Recomendaciones.



- Los predictores de **mortalidad** en el SS, tienen **relación** con la aparición de linfoma.
- En el momento del diagnóstico del paciente **buscar activamente** por medio de anamnesis, exploración, laboratorio y exp complementarias predictores de linfoma.

A recordar...

- Parotidomegalia.
- Adenopatias.
- Esplenomegalia.
- Vasculitis- úlceras cutáneas
- Púrpura.
- Hipocomplementemia. C3,C4.
- Crioglobulinemia.
- Disminución CD4.
- Ro/La +.
- Inmunoglobulinas monoclonales.

- **Hacer estudios de imagen: Eco** parotídea y/ó **RMN** al inicio.
- **PAAF/Biopsia** : si hay anomalías sugerentes de linfoma en las expl de imagen, cambios exploratorios ó aparición de nuevos factores predictores.
- Seguimiento **cercano** (3-6m) en los SS tipo I. Exploración, analítica, ECO ?RMN?. Siempre que existan cambios.
- Seguimiento **más laxo** (9-12m) en SS tipo II. Si cambios exploratorios o nuevos predictores como si fuera un tipo I.

MUCHAS GRACIAS

BARCELONA 2 - 0 MANCHESTER UNITED (Final)



!!!Triplete culé!!!

El Barça gana 2-0 al Manchester y se proclama campeón de la Liga de Campeones.