



Lupus Eritematoso Sistémico



*Research Fellow Lupus Unit
St. Thomas Hospital – Londres,
Inglaterra*

*Dr. Gonzalo Pacheco
Médico de Planta Reumatólogo/ Inmunólogo
Hospital Carlos S. Durand*

Definición

Enfermedad crónica sistémica, que evoluciona con exacerbaciones/ remisiones; etiología multifactorial no clara y fisiopatología autoinmune (humoral/ celular); caracterizada por la producción de múltiples autoanticuerpos con depósito subsiguiente de inmunocomplejos y fijación del complemento en los vasos sanguíneos de cualquier órgano del cuerpo humano, resultando en daño inflamatorio y fibrosis de los mismos.

Epidemiología

Incidencia : 1.0 a 8.7 casos por 100.000 mujeres por año

Prevalencia : 28 a 149 casos por 100.000 individuos

Edad : 15 a 69 años

Sexo : Mujeres 10 / 1 Hombres

Raza : > en Afroamericanos , Asiáticos, Europeos, Latinos

Etiología

Multifactorial

Poligénico

- Concordancia entre gemelos monocigóticos (24 - 58%)
- 2% hijo - 10 % hija “ riesgo de LES”
- Regiones cromosómicas: 1q41- q42
- Marcadores Inmunológicos

HLA-DR B1, DQA1, DQB1, B8, DR2, DR3, DQW1, DMA 0401, déficit C2, C1q, C4A, C4D, CR1, alelos de FcR

- Polimorfismos de citoquinas y sus receptores

Predisponen al desarrollo de LES

Etiología

Factores Hormonales

- Estradiol: ↓ actividad LT CD8+ ↑ LT CD4+, LB, macrófagos, IL-1, expresión HLA, VCAM/ ICAM
- DHEA: inmunosupresor ↓
- Progesterona: ↓ proliferación de LT CD4+, con predominio de CD8+
- Prolactina: ↑ niveles (estimulan IL- 2)
- Amamantamiento: protegería contra LES

Etiología

Anormalidades Inmunológicas

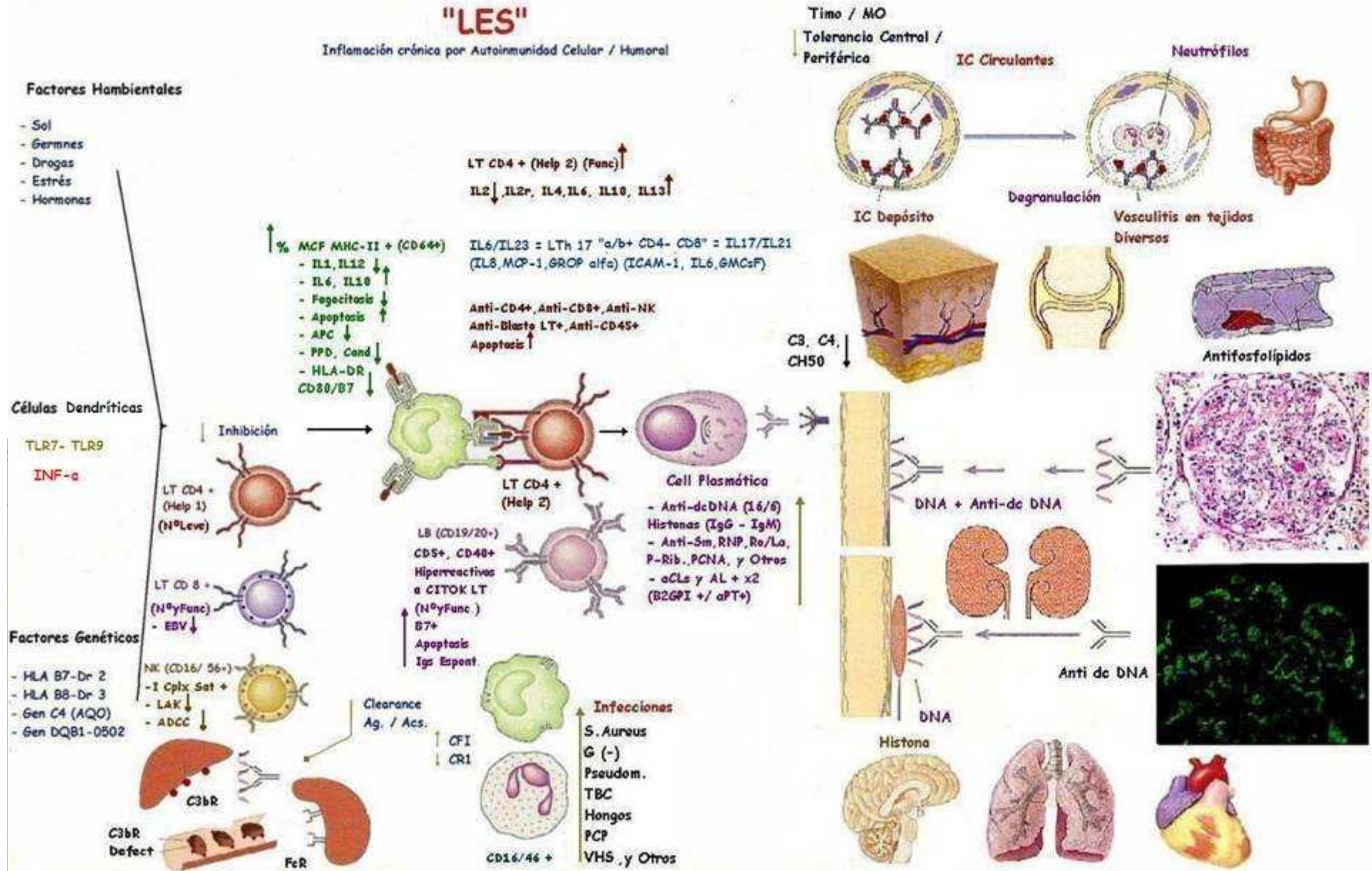
- Células Dendríticas: ↑ INF- α
- Pérdida de autotolerancia (LT/ LB)
- LT CD8+ (citotóxico /supresores): ↓ en N^o y función
- NK (CD16/ CD56 +): ↓ actividad ADCC
- LT CD4+ (helper Th17/Th2): ↑ en N^o y función
- LB: naive (*subset*) ↓, defectos en apoptosis (*remoción pobre de blebs*). Otros (*subsets*): activación policlonal, ↓ autotolerancia sobrevida celular prolongada CP
- Hiper- reactivos: CD22 - Fc γ RIIb
- Dependencia de producción de Citoquinas LTh (INF γ)

Etiología

Factores Ambientales

- EBV: ↑ incremento de Acs y carga viral en LES (Ro)
- Bacterias/ micobacterias: inducen ↑ síntesis de anti-DNA y proteínas homologas a regiones de HLA
- UVB: ↑ expresión por queratinocitos de snRNPs, secreción de IL-1-3-6, GM-CSF y TNF- α → estímulo de LB
- Polvo de Silice, tabaco, tinturas de pelo, pesticidas, stress
- Drogas (hidralazina, isoniazida, metil-dopa, clorpromazina, procainamida, minociclina, sulfas, OC, Anti TNF- α ,etc.)

Fisiopatología



Criterios clínicos LES

ACR

4 + de 11. S: 95% E:95%

- 1) Rash malar (erupción fija plana o sobre elevada en alas de mariposa)
- 2) Lupus Discoide (eritemato - maculo - papular + Plugg Folicular)
- 3) Fotosensibilidad (reacción inusual a la luz solar)
- 4) Ulceras Orales (nariz, orofaríngeas usualmente indoloras)
- 5) Artritis (no erosiva, 2 o más articulaciones periféricas, artropatía de jaccoud)
- 6) Serositis (Pleuritis o pericarditis) (dolor, frote y/o derrame)
- 7) Afección Renal (proteinuria > 0,5 grs./día ó 3+) y/o cilindros: hemáticos , granulares, tubulares, mixtos en orina)
- 8) Neurológico (Convulsiones y/o psicosis) (uremia, cetoacidosis o electrolitos (-))
- 9) Hematológico:
 - a) Anemia hemolítica
 - b) Leucopenia < 4.000 mm³
 - c) Linfopenia <1.500 mm³
 - d) Trombocitopenia < 100.000 mm³ (dos o más ocasiones, en ausencia de drogas)
- 10) anti-ADN (ds) (+), anti-Sm (+), aCLs /LA (+) (VDRL falso +)
- 11) FAN (+) (en ausencia de drogas)

Cuadro Clínico

Síntomas Constitucionales

Fiebre (60%) → descartar infecciones y drogas

Adenomegalias (15%) → descartar enfermedad linfoproliferativas

Pérdida de peso (27%) → evaluar LES
gastrointestinal o Neoplasia

Fatiga/ malestar (90%) → descartar depresión,
fibromialgia, anemia

Cuadro Clínico Cutáneo

LECA

Rash Malar (35%) Eritemato - maculo - papular,
surco nasogeniano (-) d/w, cura sin cicatriz

Local: vs. Rosacea, dermatitis, pénfigo, flush etc.

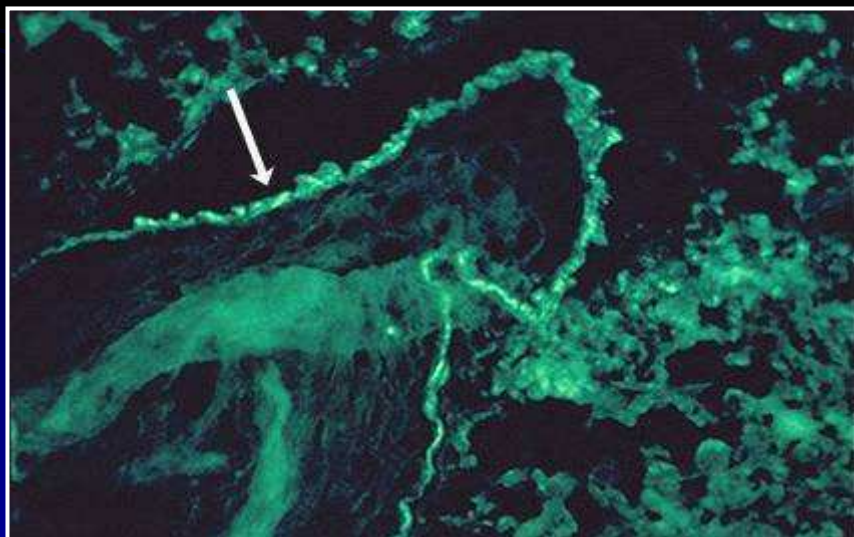
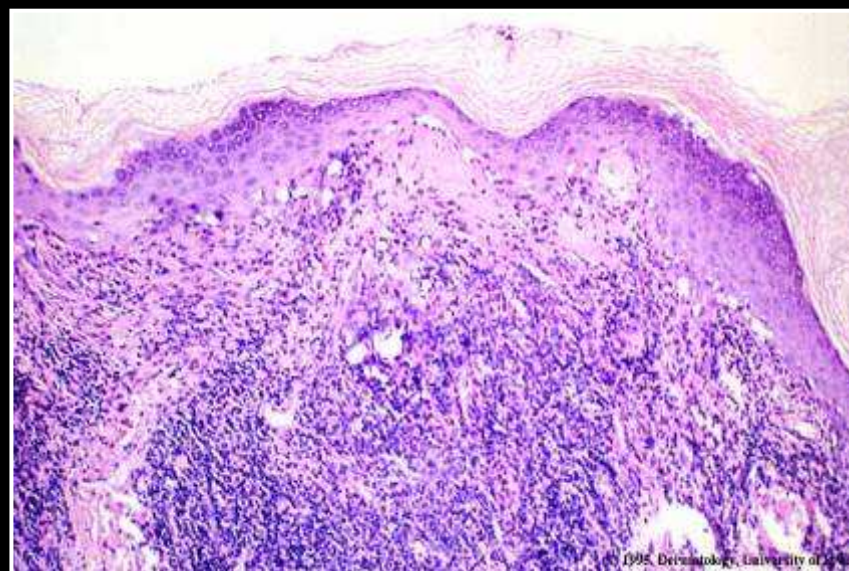
General: vs. Drogas, Eritema multiforme clásico,
Necrolisis epidérmica

Asociación: FAN +, a/DNA +, C3/C4 ↓ ,leucopenia, anemia,
hipergamaglobulinemia, proteinuria, hematuria, cilindros

Histología: edema de dermis superior, injuria focal de lámina
basal, banda lúpica +, necrosis epidérmica ocasional

Fotosensibilidad 70 %

LECA



Cutáneo

LECSA

Papuloescamoso/ Anular policíclico (10%)

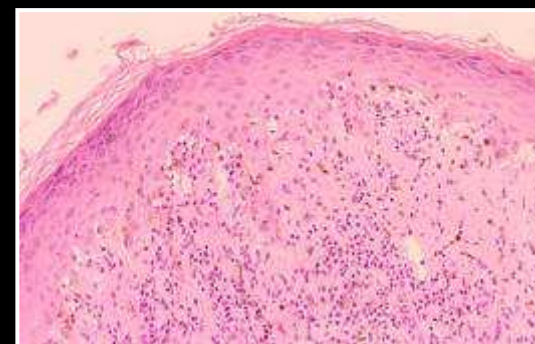
Lesiones localizadas, centrifugas/uniformes, zonas foto expuestas, eritemato - papulo - descamativas, cura sin cicatriz alopecia difusa (↓ 50% LES)

Asociación: Fotosensibilidad, SS 10%, FAN (+) 80%, Ro (+) 40-100%, La (+) 12-42%, HLA B8 y DR3, Acs. a/linfocito 33%, riñón (-)

Histología: Infiltr. Mono. Perivasc. /apendic., 1/3 sup dermis, leve hiperqueratosis, atrofia epidérmica leve, engrosamiento LB (-), banda Lúpica + 50%

“Dust like”

LECSA



LEC

LEC

LED (20%)

Local (cabeza/cuello) (90 a 95%) Generalizado (5%)

Eritemato/ maculo/ papular /placas, costra adherente,
Exp. Lenta, *plugg* folicular, *tacks*, perdida de pelo definitivo.

Hiperpigmentación inicial, hipopigmentación central tardía

Asociación: FAN + (5 a 30%). General: rara evolución a

LES con GNPD

Histología: hiperqueratosis, dilatación folicular + *plug*, ↓
orientación, licuefacción, degeneración de LB epidermis
Infiltración densa LT CD4+ hacia dermis profunda, banda
+ 60 a 90 %, granular densa

LEC

LEC (otras formas)

Profundus (cabeza, torso, dorso, brazos, glúteos, muslos)

Nódulos firmes, profundos, cambio superficial (-), evolución a retracción cutánea

Asociación: fiebre, artromialgias, fatiga, vasculitis ocasional

Histología: Inflamación linfocítica lobular perivascular, vasculitis en dermis y sub- cutáneo profundo, epidermis normal, degeneración fibrinoide y calcificación

Paniculitis, Hipertrofico, Pernio, Tumidus, Bulloso

LEC



Otras Lesiones



LES /Articular

Artritis/ Artralgia del LES (50 - 90%)

Características: oligo/ poliartritis, simétrica, no erosiva, de pequeñas y grandes articulaciones

Dolor, tumor y calor; intermitente, migratorio o persistente

Asociación: rigidez matinal 1 h , menos severo que AR

Jaccoud (10 - 25% manos, 8% Pies)

Artropatía deformante no erosiva, subluxaciones articulares, reductibles e hiperlaxitud periarticular

NOA (10%)

Cabeza femoral, humeral, cóndilos (93% múltiple)

Dolor mecánico con el apoyo, alivia el reposo, refractario

LES /Articular





LES / Cardiovascular

Trastornos CVL 50% - 80%

Pericarditis con o sin derrame (5-45%)

Miocarditis clínica (5-10%) prevalencia Eco-BD Stress 40% (+)

Enfermedad valvular (50-70 % ecocardiograma)

Libman - Sacks hallazgo ecocardiográfico - Anat. Pat. (10 %)

ICVA 85-75%

HTA (30%)

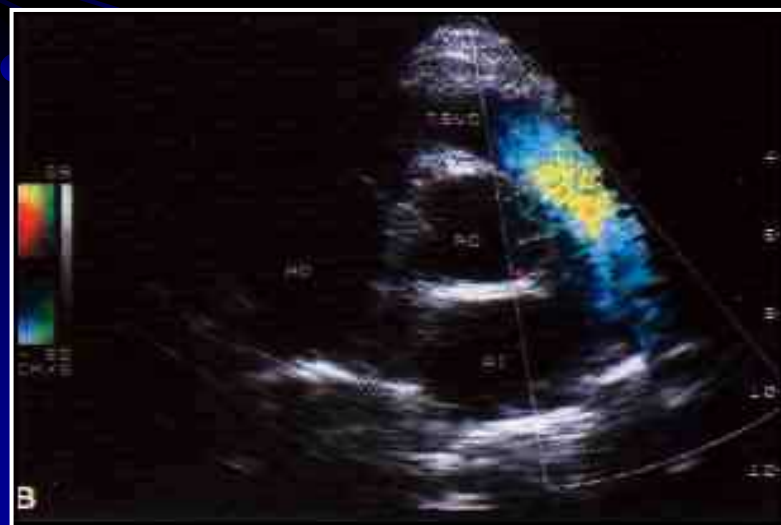
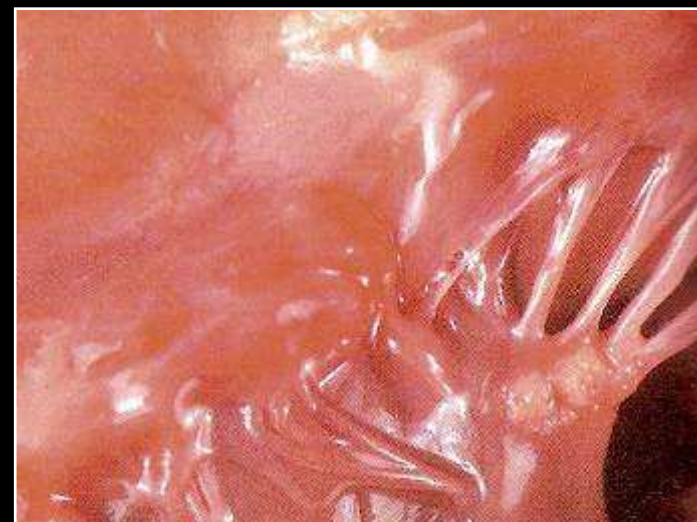
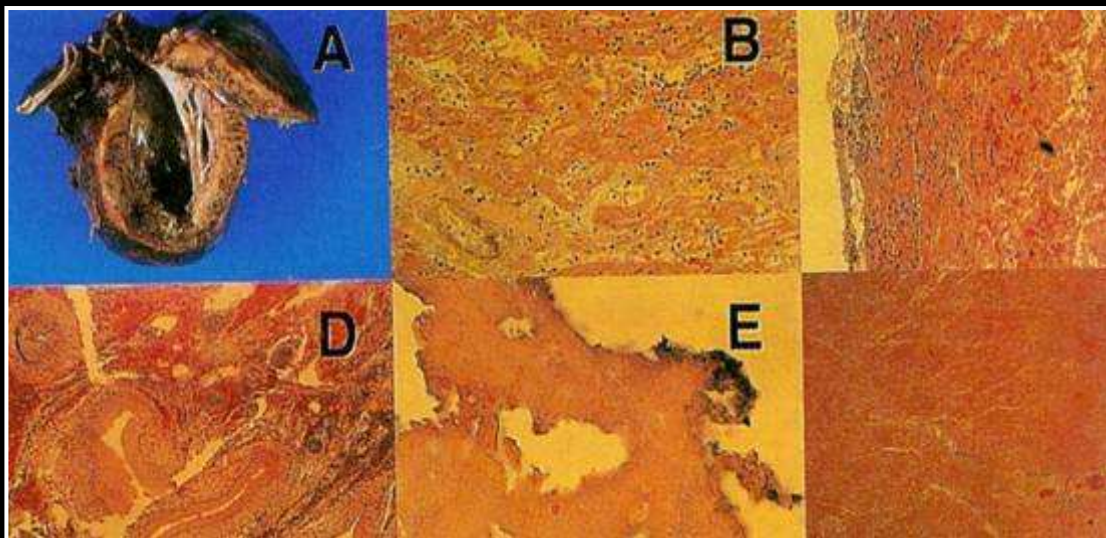
Enfermedad Coronaria (prevalencia) 7 %-10 %

Falla de VI

Ateromatosis sub - clínica (30-40% LES)

“Urowitz (1976) patrón bimodal de mortalidad - inicia el estudio enfermedad coronaria (EC) en LES ”

LES / Cardiovascular



LES/ Pleuro - Pulmonar

Neum. Ag. LES (1-9 %)

T^o -Tos+ hemop.
Disnea.
Histo.
Sangre+Edema
Memb. Hialina
Cuerpo hematox.
Neut - I Complx.

TTO

Pred. 1mg/kg
Azatioprina
Ciclofosfamida

Hemo. Alv. LES (1-4%)

Hemoptisis
Aguda 50%
(Capilaritis/Vasc)
Lab.
Hto % ↓ Brusca
Bronco/ Histo.
Capilaritis+htíes
+Macrf.Hemosid

TTO

Metilpred.
(pulsos)
y/o
Plasmaféresis

Pleuritis (50%)

T^o - Tos+
Disnea +
dolor
Líquido
Exudado
Glu: VN
FAN/DNA+
C3/ C4 <

TTO

AINES/
Corticoide
HCQ

HTA Pulm. (5-14%)

Disnea Esfuerzo
Angina, síncope
edemas, Rayn.
Diagnóstico
RX, Eco- Dopp.
Espirometría
Centello V/Q
Cateterismo
CVL/ angiograf.

TTO

Diltiazem,
Ciclofosfamida
Iloprost,
Bosentan,
Sildenafil
Anticoagulación

Neum. Cr. (1-10%)

T^o - Tos seca
Disnea, rales
Rx/TAC AR
Ground Glass
Honeycomb
Retic/ Nodul.
Restrictivo
↓ DLCO

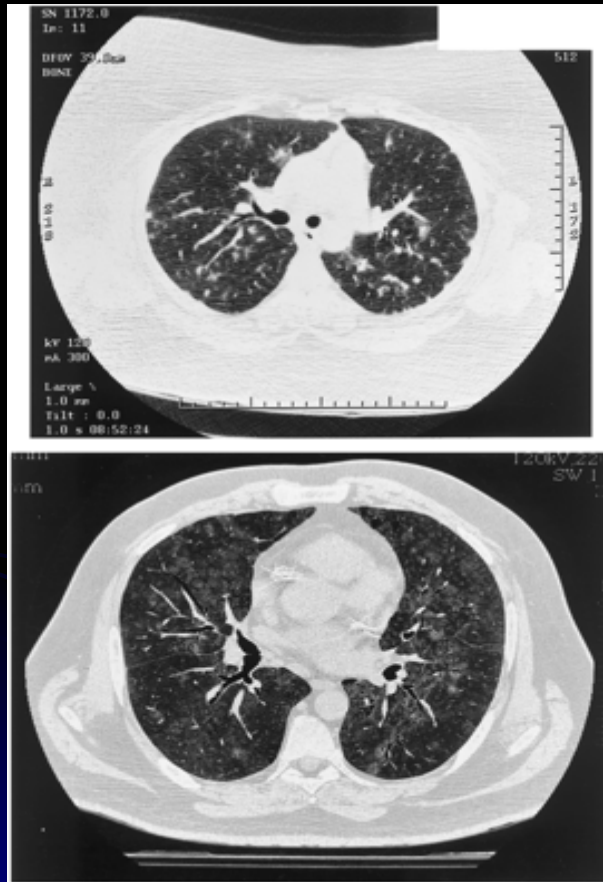
TTO

Pred. 1mg/kg
Ciclofosfam.
Plasmaferesis

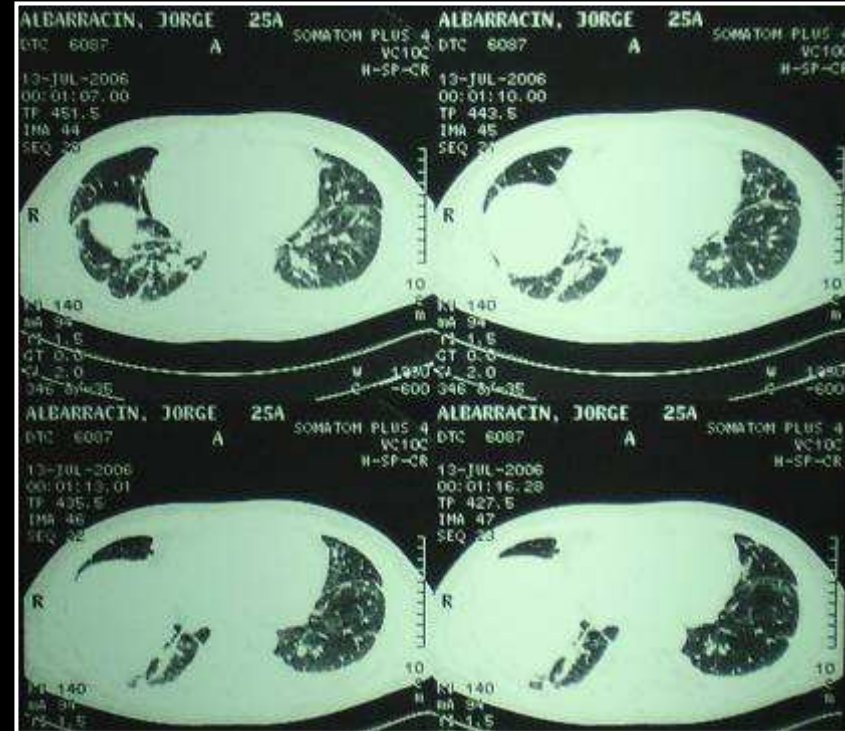
“ Sinking Lung Syndrome ” (1%)
“ Hipoxemia Reversible ”

LES / Pleuro - Pulmonar

LES - 50 %

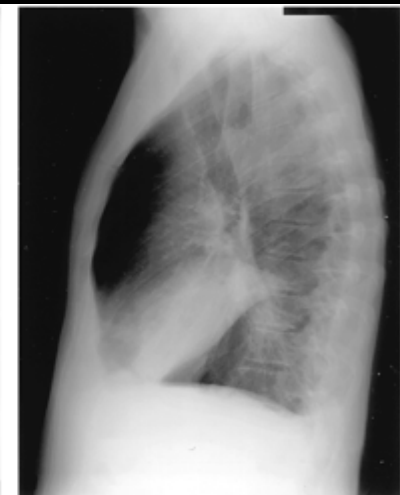


NI
Aguda/ Crónica

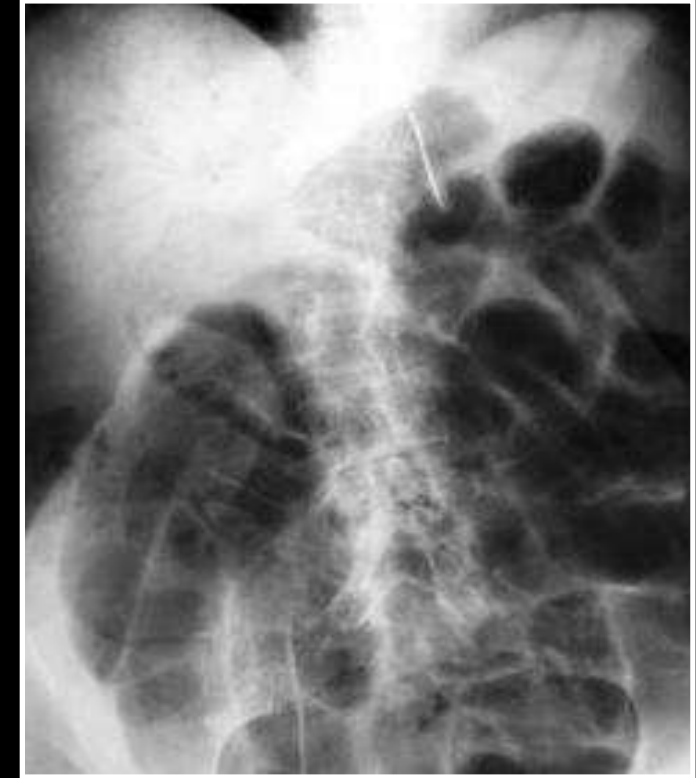
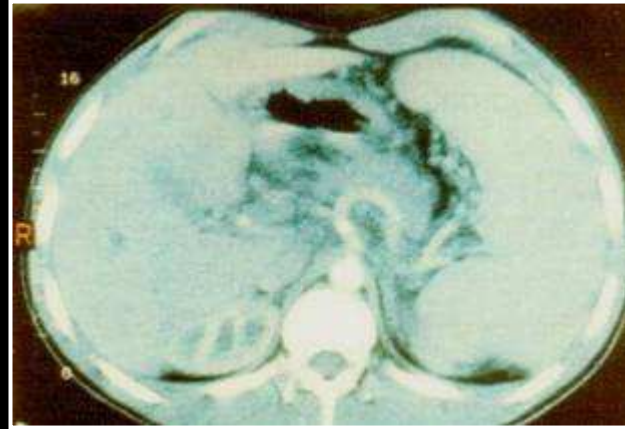
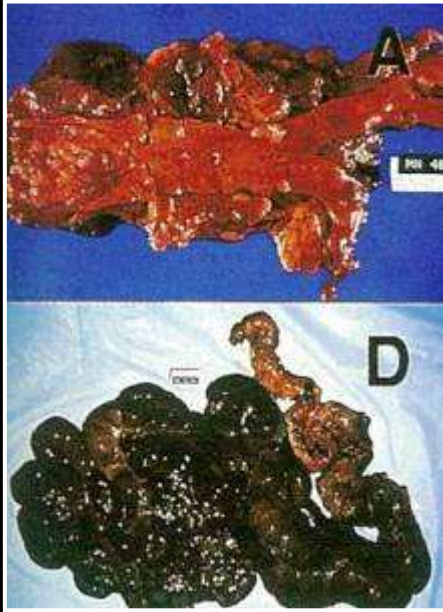


Neumonitis Linfocitaria

Hemorragia Aveolar



LES / Gastrointestinal



Hepático (50% - inespecífico)

Drogas, OH, Esteatosis

Hepatitis Lúpica (3 a 10%) símil HAI, P Ribosomal (+)

LES/ SAF

Budd Chiari (frecuente), Pancreatitis

Infarto Hepático/ Esplénico/ vasculitis Intestinal - PCI

Hiperplasia Regenerativa nodular - HELLP



LES / Riñon WHO 1982 (Modif.)

I Mesangial mínima (2 a 5 %)

- (a) (- by all techniques)
- (b) normal light microscopy, deposits by electron / immunofluorescence microscopy

II Pure mesangial alterations (mesangiopathy)

- (a) mesangial widening and /or mild hypercellularity (+)
- (b) moderate hypercellularity (++)

III Focal segmental glomerulonephritis < 50% G (with mild or moderate mesangial alterations)

- (a) with 'active' necrotizing lesions
- (b) with 'active' and sclerosing lesions
- (c) with sclerosing lesions

IV Diffuse glomerulonephritis > 50% G (severe mesangial, endocapillary / mesangio-capillary proliferation / extensive subendothelial deposits)

- (a) without segmental lesions
- (b) with 'active' necrotizing lesions
- (c) with 'active' and sclerosing lesions
- (d) with sclerosing lesions

V Diffuse Membranous glomerulonephritis

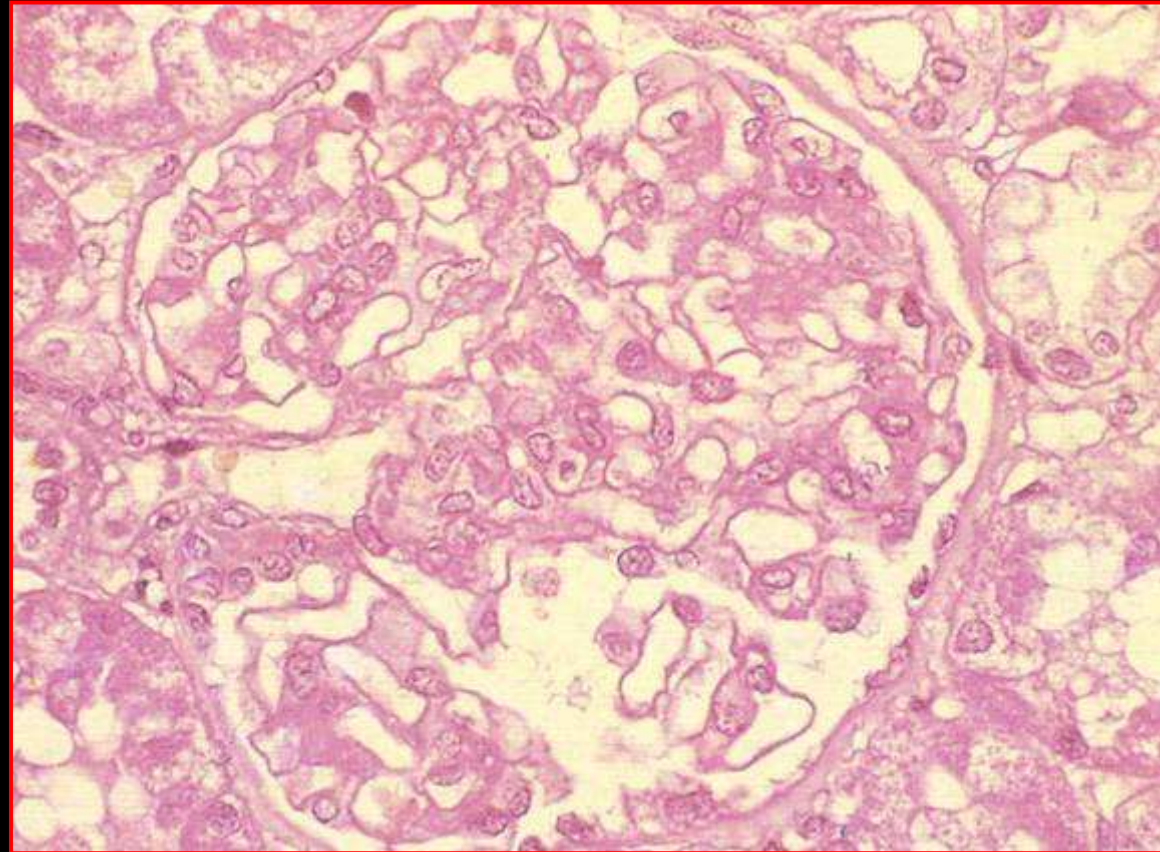
- (a) pure membranous glomerulonephritis
- (b) associated with lesions of category II (a or b)
- (c) associated with lesions of category III (a – c) *a Alternatively classified under category IV*
- (d) associated with lesions of category IV (a – d) *a Alternatively classified under category IV*

VI Advanced sclerosing glomerulonephritis >90% sclerosed G

LES - GN Tipo II

LES 10-20 %

- Asintomático
- Microhematuria
GR 5-15/HPF
- Proteinuria leve
(<1 g/día)



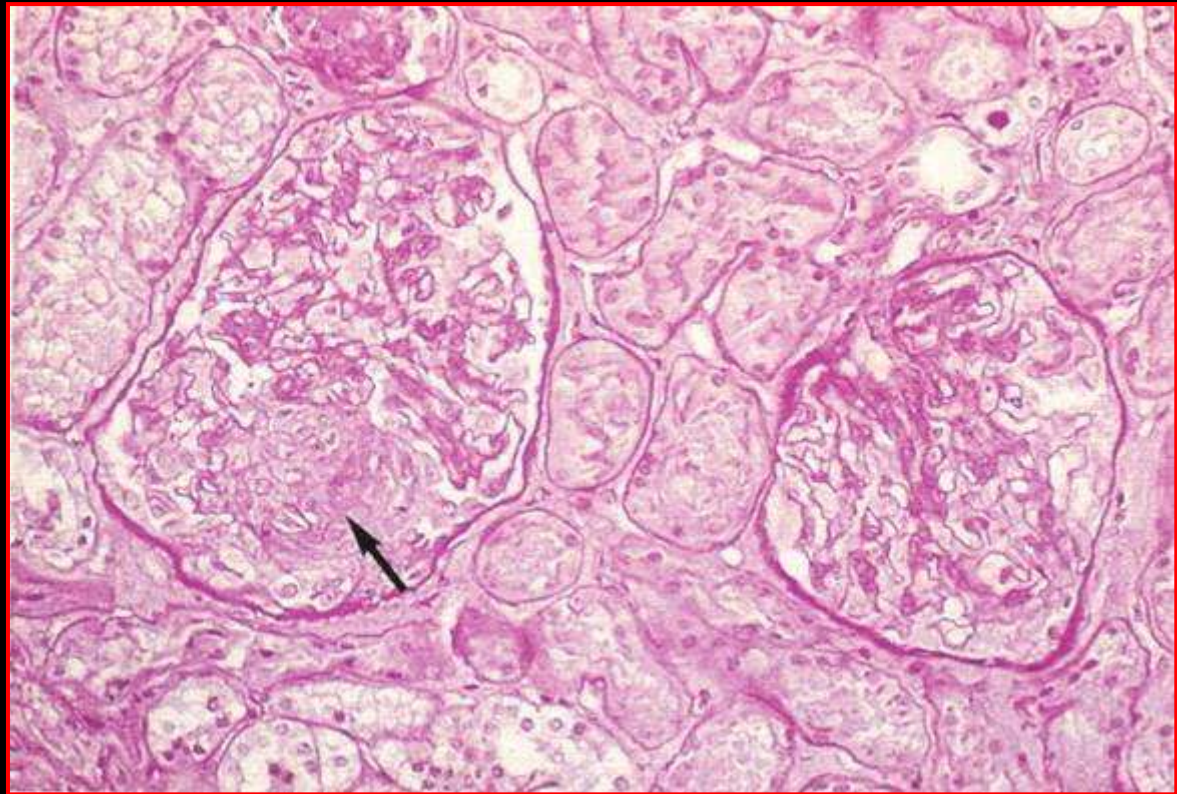
Mesangial

**Hipercelularidad Mesangial / Expansión de Matriz
Dépositos Inmunes a predominio Mesangial**

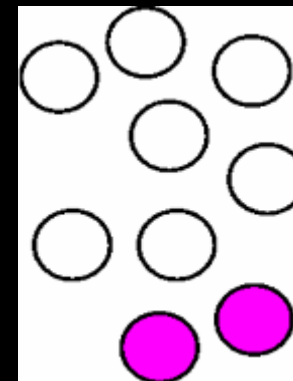
LES - GN Tipo III

LES 15-30 %

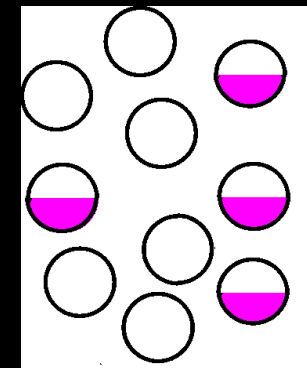
- Microhematuria
GR 5-15/HPF
- Proteinuria (<2 g/día)
- Sme. Nefrítico



Proliferación
Focal, segmentaria y/ o Global
endo/ extracapilar
Depósitos inmunes focales
predominio sub -endotelial
- / +alteraciones Mesangiales



Focal < 50 %

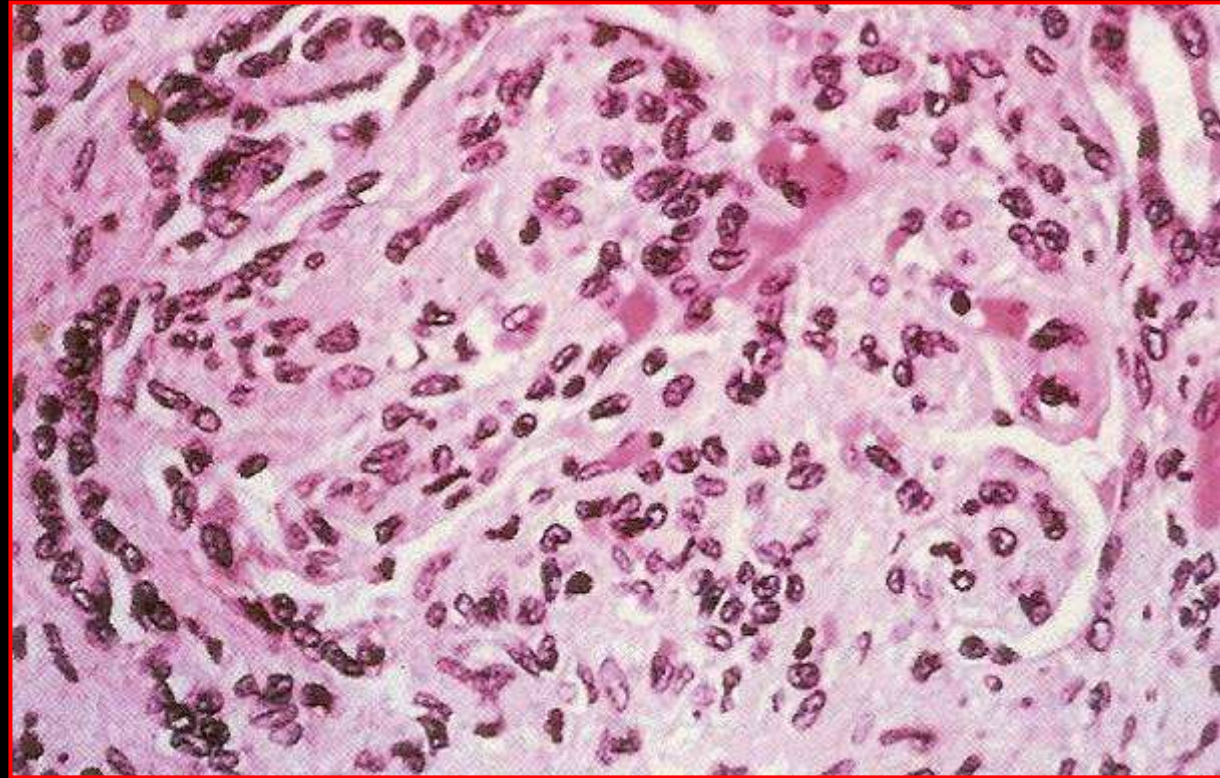


Segmentaria

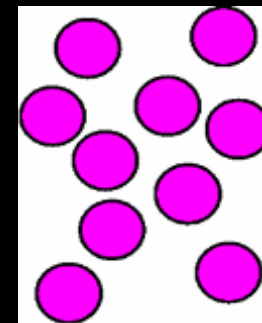
LES - GN Tipo IV

LES ↑ 50 %

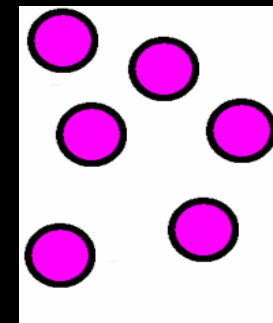
- Sme. Nefrítico
- Sme. Nefrótico
- Proteinuria
(2-20 g/día)
- GR >20/HPF
- Hipertensión



Proliferación
Difusa, segmentaria y/ o
Global endo/ extracapilar
Depósitos inmunes difusos
predominio sub – endotelial
-/ +alteraciones Mesangiales



Difusa > 50 %

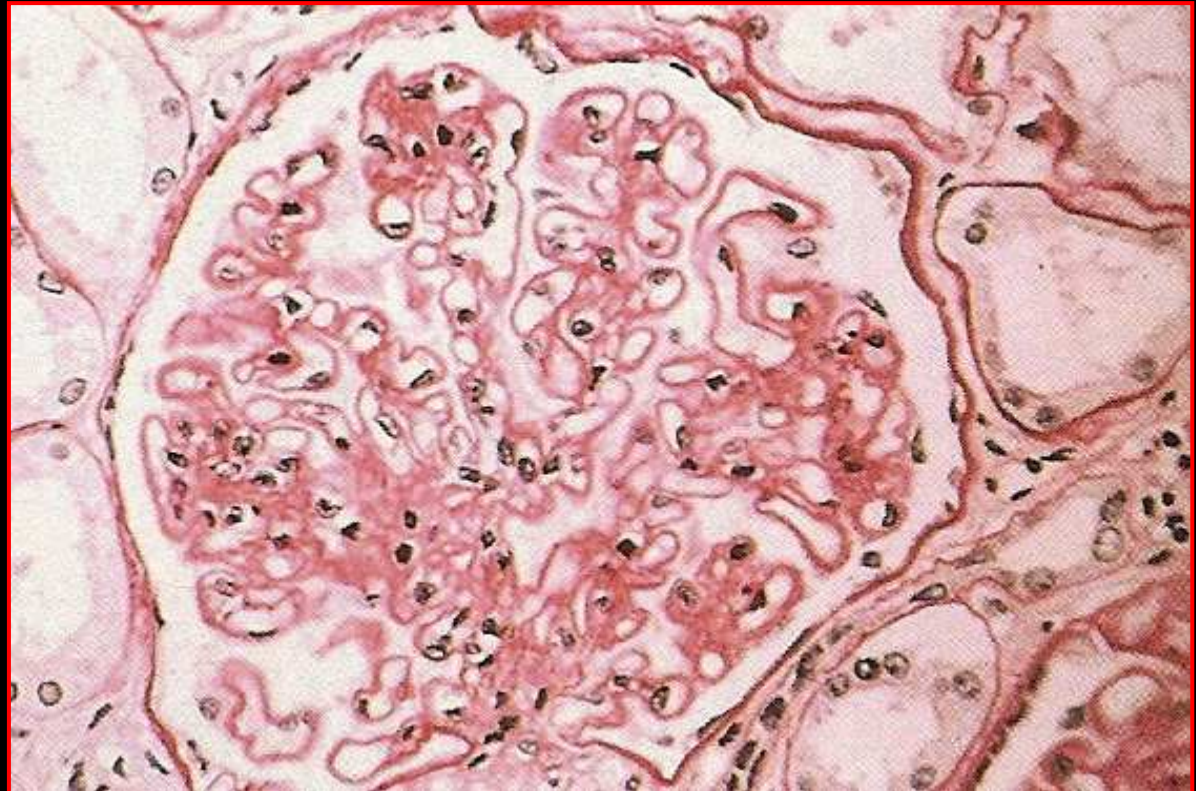


Global

LES - GN Tipo V

LES 10-15 %

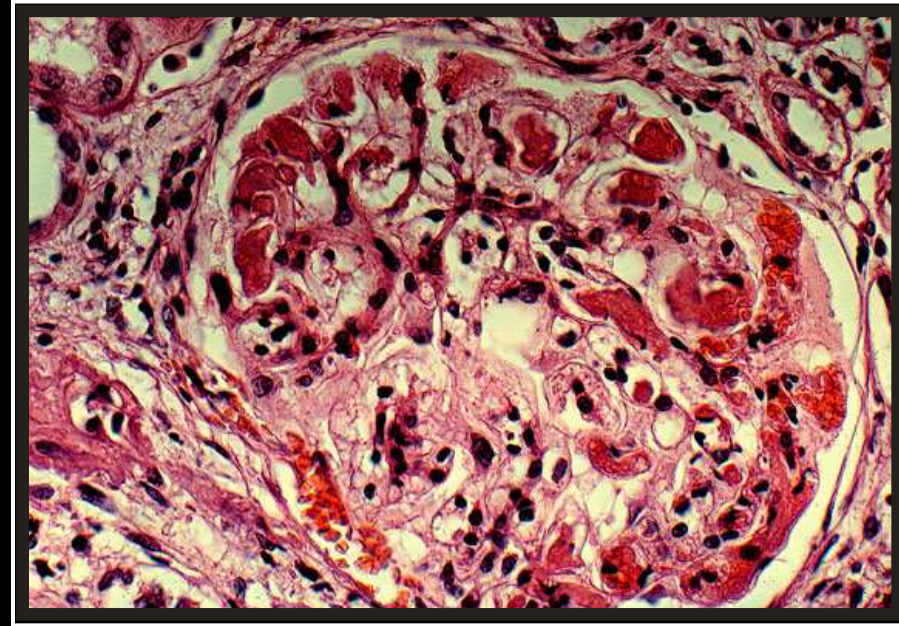
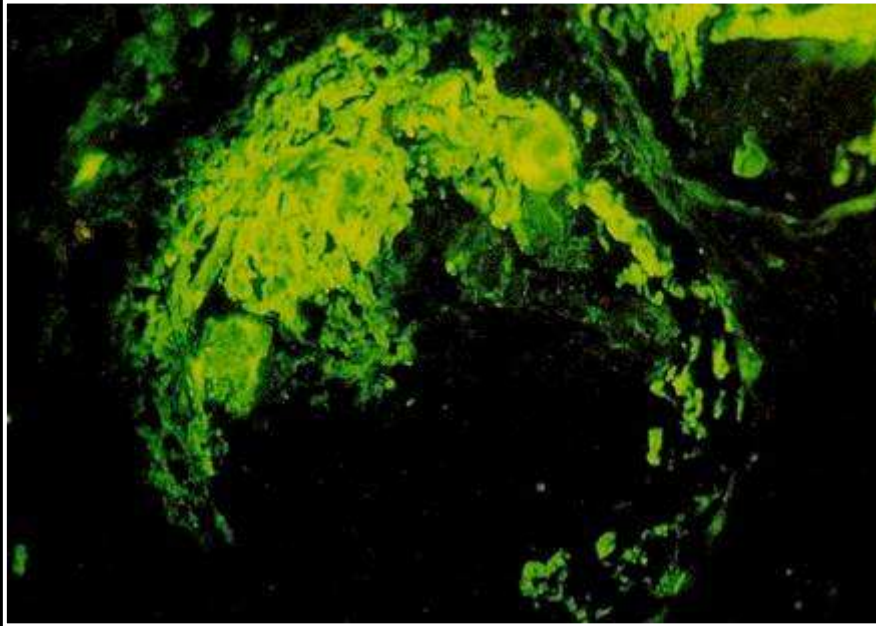
- Sme. Nefrótico
- Proteinuria
(3.5-20 g/día)
- Hematuria (-)



**Numeroso depósitos Inmunes
Sub – epiteliales o su secuela
-/+alteraciones Mesangiales**

Membranosa

LES - Otras Lesiones Renales



GMRP (5 %)

Tipo VI Esclerosis

(Poco Frecuente)

- Hipertensión
- Falla Renal



**TMA
30 %**

**FIH
75 %**

LES - Riñon Ciclofosfamida



NIH (2005)

Dosis Inicial CYC

(GFR) \uparrow 1/3 VN

- 0.75/ 1 g/m² (BSA)

(GFR) \downarrow 1/3 VN

- 0.5 g/m² (BSA)

CYC EV 150 mL SF 0.9%

30–60 min.

Controles

- Diuresis

Dx 5%/ SF 0.45% 8 hs + VO 24 hs

- Mesna 20% CYC (Cistitis Hemorragica)

- Antieméticos

Dexa 10 mg, Ondasetron 4-8 mg c/ 4 hs x 3

- GB: 10 a 14 días

Esquema

- Mensual x 6

- Trimestrales (hasta 1 año de Remisión)

Euro-Lupus (2005)

Dosis Inicial CYC

CYC 500 mg/ dosis fija

CYC EV 100 mL SF 0.9%

15-30 min.

Controles

- Diuresis

SF 500ml/ paralelo/ 2 hs + VO 2 L

- Mesna (opcional)

- Antieméticos

Metoclopramida 10-20 mg/ vo

Ondasetron (si necesario)

- GB (No necesario)

Esquema

- Cada 2 w x 6

- Iniciar Azat./ MM 2 w después de CYC

LES - SNC

15%

3%

15-30%

10%

5%

1%

1%

1-2%

1%

Sistema Nervioso Central

- Cefalea
- Coma
- Crisis convulsivas focales, generalizadas y complejas
- Enfermedad vascular cerebral
- Meningitis aséptica
- pseudo tumor cerebri.
- Hidrocefalia normotensa
- Neuropatía de pares craneales
- Síndromes extrapiramidales (movimientos anormales)
- Mielitis Transversa

Sistema nervioso Periférico

- Polineuropatía motora y sensitiva
- Poliradiculoneuritis.
- Plexopatía
- Mononeuritis múltiple.
- Neuropatía autonómica
- Miastenia gravis y síndrome miasteniforme

Psiquiátricos

- Trastorno mental orgánico
- Demencia
- Trastornos distímicos
- Ansiedad
- Depresión
- Psicosis

10%

30%

1%

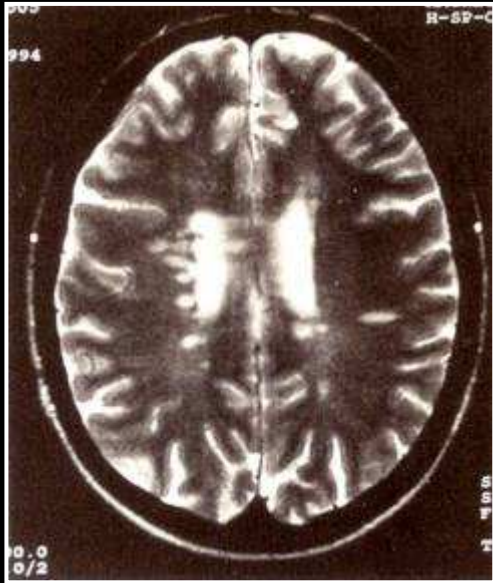
40%

10-30%

Métodos diagnósticos

- LCR "Panel EM"
- TAC - RMN - RMN-H - SPECT - PET
- EEG
- Tests Standard Neuropsicologicos

LES - SNC



Seudo - ME

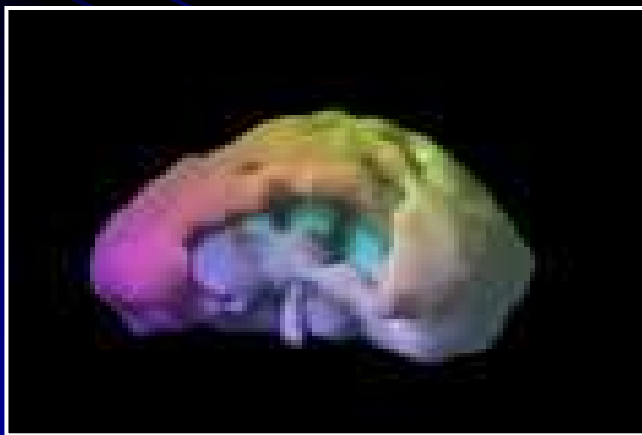


Lesiones Isquémicas SAF

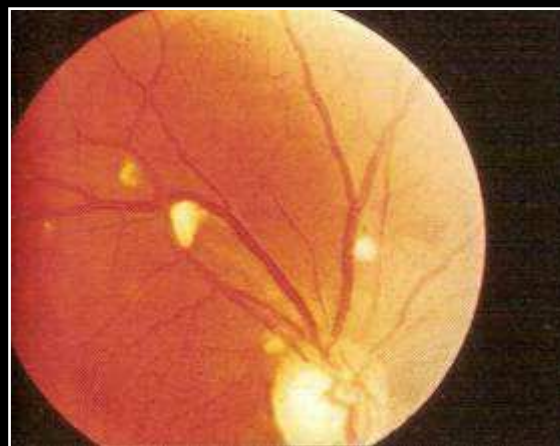


RMN

Hiperintensidad
Espina Torácica
Mielitis Transversa



Stroke Parietal Izq.



Vasculitis Retiniana

Arteriosclerosis y LES

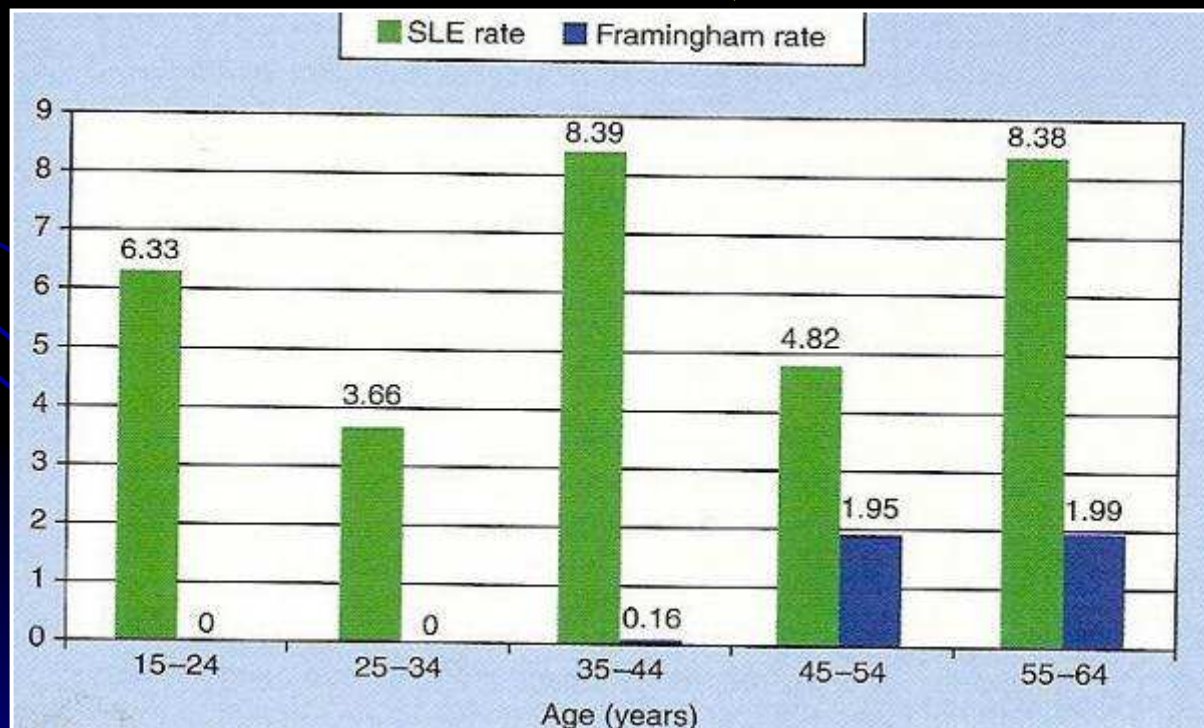
Ateromatosis subclínica 30% - 40%

<55 años ↑ riesgo 5 - 8 de desarrollar enfermedad coronaria
 35-44 años ↑ riesgo 52 de presentar IAM

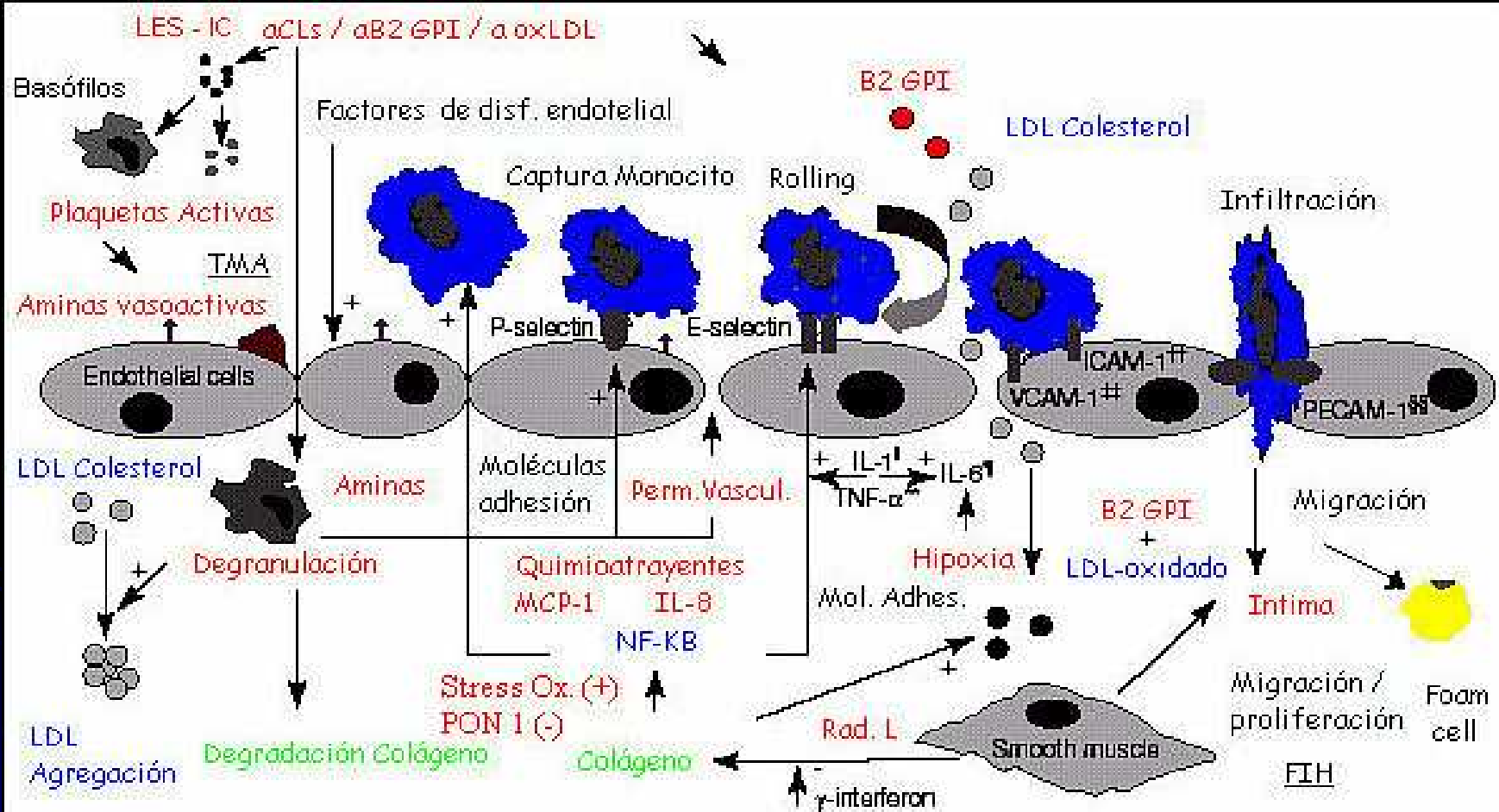
(Manzi et al. Framingham Offspring Cohort)

RR placas carotídeas en LES 2.4 ↑ 5.6 en < 40 años

(Roman et al. NEJM 2003,349;25:2399-2406)



Arteriosclerosis y LES



LES Lupus eritematoso sistémico
LDL-C colesterol de baja densidad
MCP-1 proteína quimiotáctica de monocito -1
IL-1 interleuquina -1
IL-8 interleuquina -8

IL-6 interleuquina -6
TNF-α Factor de necrosis tumoral-α
ICAM-1 molécula de adhesión intercelular
VCAM-1 molécula de adhesión celular/ vascular
PECAM-1 molécula de adhesión plaqueta/ EC

Tratamiento del LES



Preventivo Evitar luz solar/ fluorescente (*pantalla/ corticoides locales*), contacto con infectados (-), dieta limitada calorías, grasas saturadas (*ácidos grasos omega-6*), ↓ fibras, aceites: cártamo, girasol, maíz y amapola, situaciones de estrés (-).

Fármaco	Dosis Usual	Comienzo de acción
Corticoides	0.5 - 1 mg/kg/ día - 1 gr./ EV x 3	Inmediato
Hidroxicloroquina	200 - 400 mg/ día o c/12 hs	2 a 6 meses
Quinacrina	50 - 100 mg/ día	“
Metotrexato	7.5 - 10 mg/ semana	1 a 2 meses
Azatioprina	50 - 150 mg/ día	2 a 3 meses
Ciclofosfamida	0.75 - 1 gr./m ² / mensual	1a 6 h - 7 días
Acido Micofelico	0.5, 1, 1.5, 2 gr./día o c/12hs	7 a 11 hs
Ciclosporina	2.5 a 3.5 mg/kg/ día	2 a 4 meses
Talidomida	25 a 100 mg/ día	5 días
Bromocriptina	2.5 a 5 mg/kg/ día	horas
IVIG	400 mg /kg/ dosis x 5 días/ mes	horas
Plasmaféresis	40 a 60 ml /kg/ 1 a 2h x 5 días	Inmediato
Fotoféresis	2 días consecutivos/ cada mes x 6	Inmediato
Estatinas	10 a 40 mg/ día	pico 1 a 2 hs

Nuevas Terapéuticas

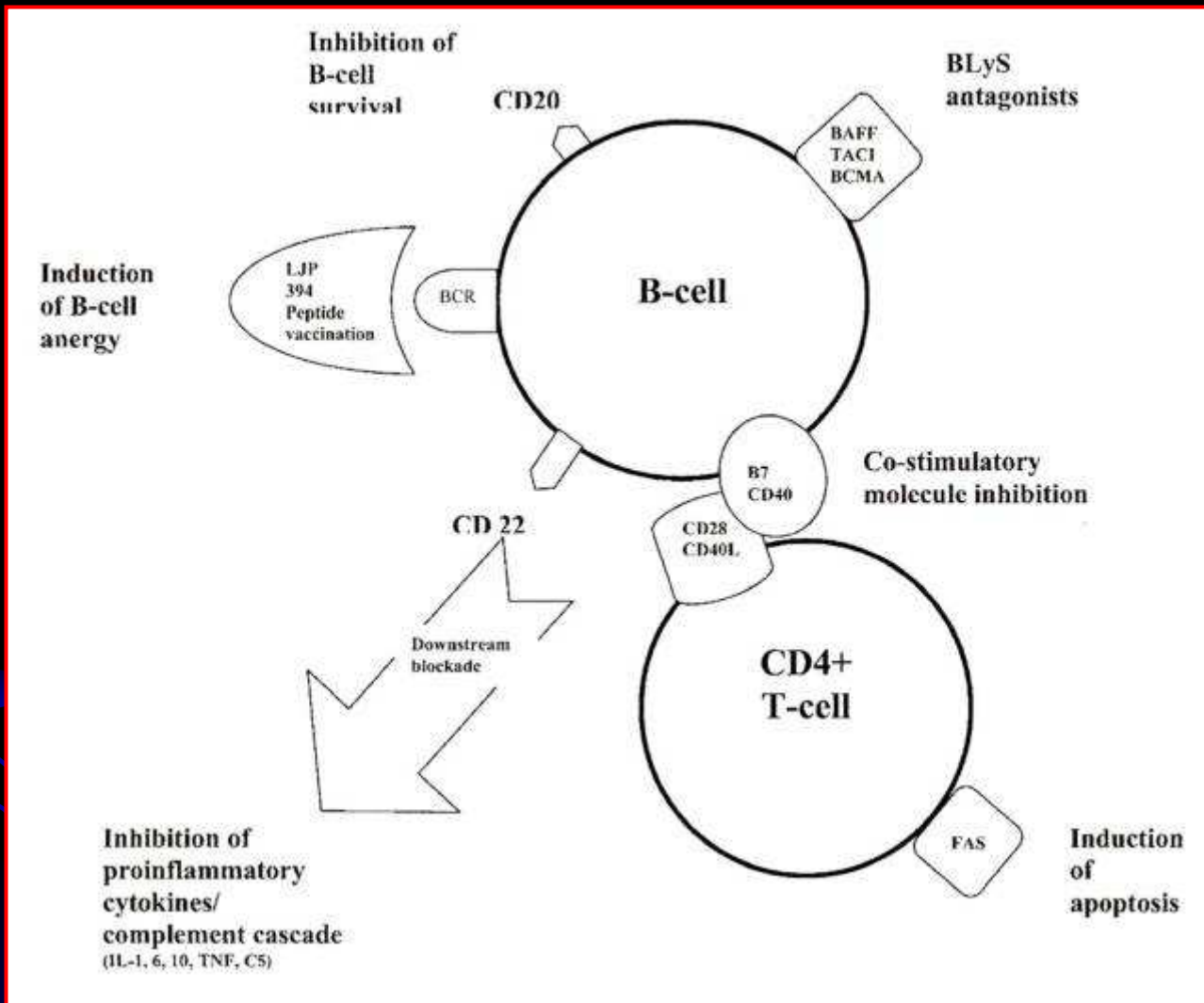


**Anti - CD20
(Rituximab)**
pre- LB, LB
naive, memoria
Inma. Plasm.(-)

**LJP- 394
(Abetimus)**
Crosslink a/
DNAds en LB

Anti- CD40L
Block CD40/
CD40L

**CTLA4- IgFc
(Abatacept)**
Block B7/
CD28 interact.



**Anti- IL-10
MoAb**
Block de Citok

**Anti- BlyS
MoAb
(Belimumab
Ataccept)**
Block TACI
BMCA
BAFF-R

**Anti- C5
MoAb
(Eculizumab)**
Block
C5a- C5b-9
Complemento

**Anti- IL-6R
(MRA)**
Block IL-6R

Anti CD- 22 (Inhibición IL1, 6, 10, TNF, C5)
Anti B2 GPI **Anti- TLR7-9**