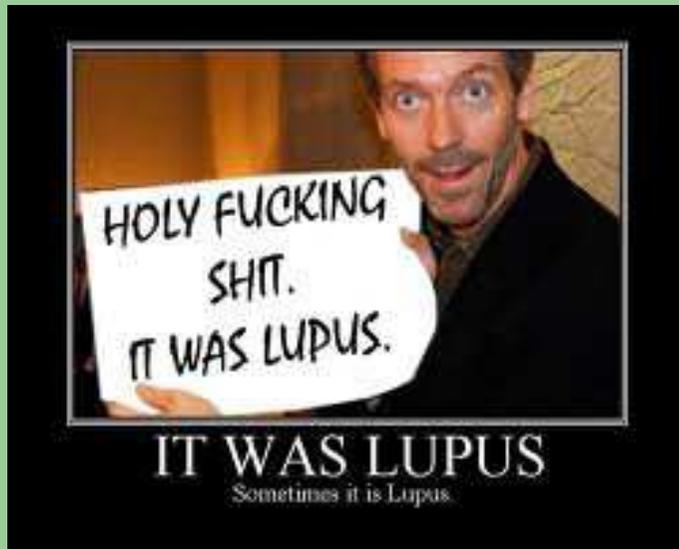


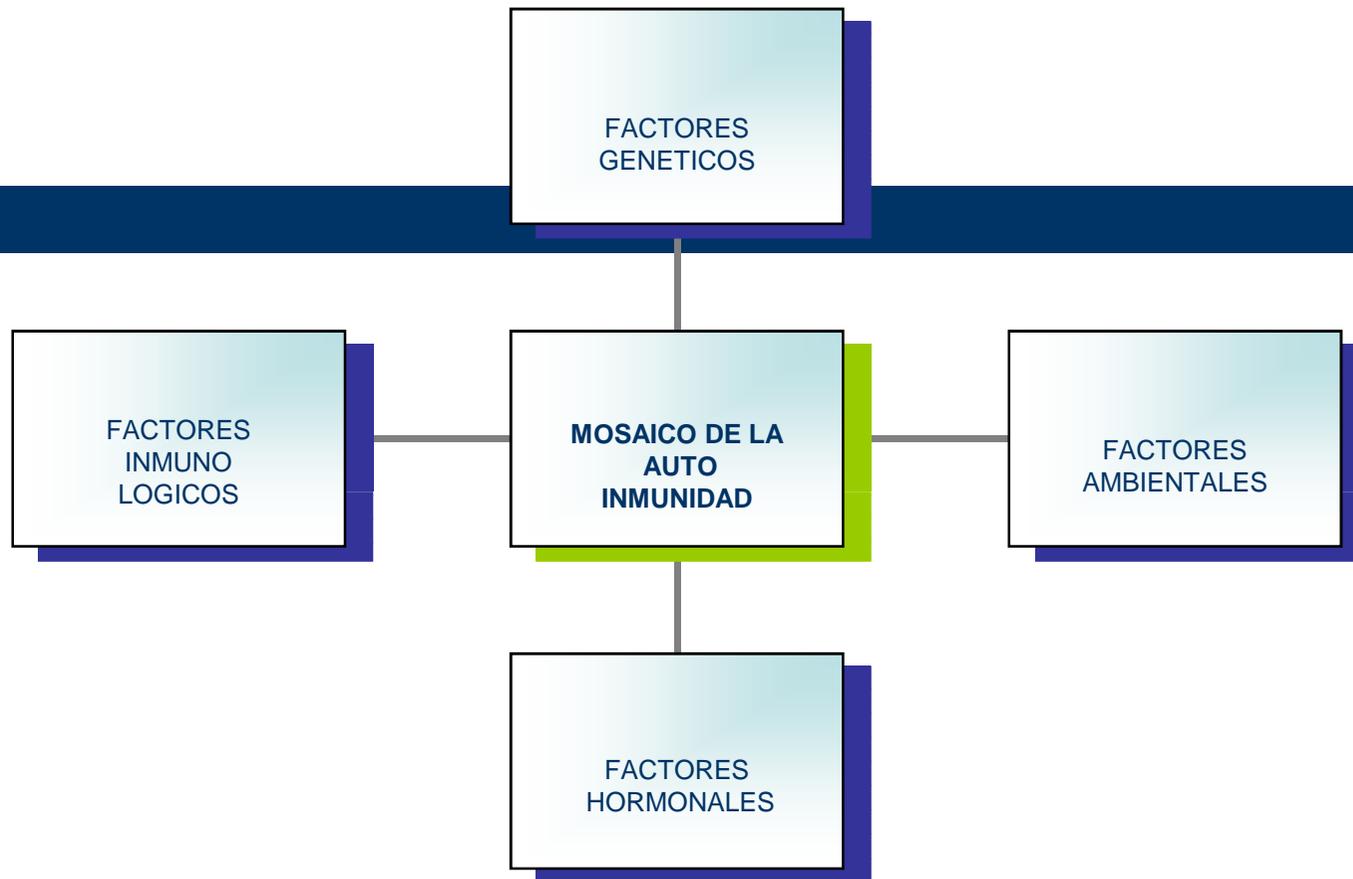
LES



DR RAMIRO BERRUEZO

INTRODUCCION

- EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ES UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE COMPLEJA, QUE RESULTA DE LA INTERACCION DE FACTORES GENETICOS, HORMONALES Y AMBIENTALES.



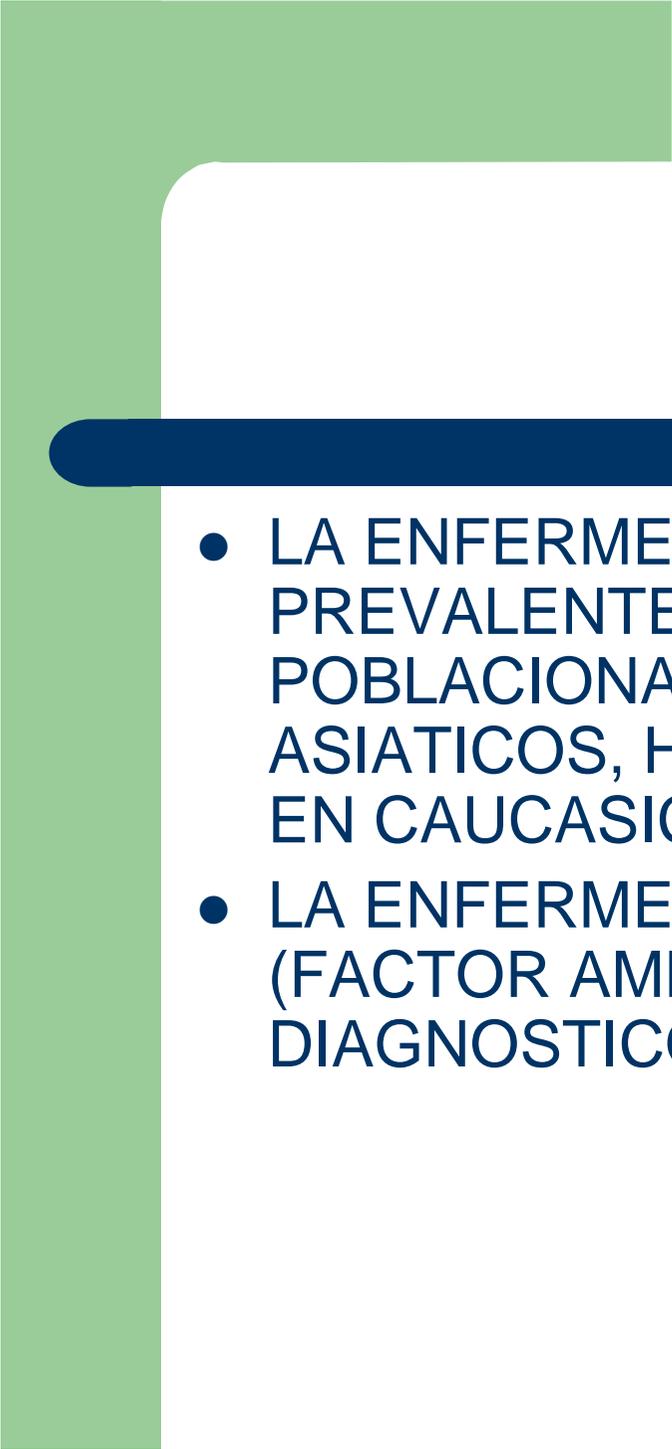
MOSAICO DE LA AUTOINMUNIDAD – Y.SHOENFELD.

HISTORIA

- HIPOCRATES 400 aC
- “LUPUS” (LOBO) –IMPERIO ROMANO – LESIONES CUTANEAS EN CARA.
- “LUPUS ERITEMATOSO” (Robert Williams- LESIONES CUTANEAS - siglo XIX)
- CRITERIOS ACR 1982 MOD. 1997
- CRITERIOS SLICC 2012

EPIDEMIOLOGIA - LES

- LAS TASAS ESTIMADAS DE INCIDENCIA VARIAN EN N.AMERICA DEL 1-25/100.000 Y EN EUROPA 4-6/100.000 PERSONAS.AÑO Y EN ASIA 0.9-3.1/100.000 PERS AÑO.
- PREVALENCIA: EN GENERAL 20-70/100.000

- 
- 
- LA ENFERMEDAD EN NORTEAMERICA ES MAS PREVALENTE EN LAS MINORIAS POBLACIONALES: AFROAMERICANOS, ASIATICOS, HIPANOS, AFROCARIBEÑOS QUE EN CAUCASICOS. (COHORTE LUMINA)
 - LA ENFERMEDAD ES RARA EN AFRICA. (FACTOR AMBIENTAL O FALTA DE DIAGNOSTICO?)

EN BUENOS AIRES, ARGENTINA...

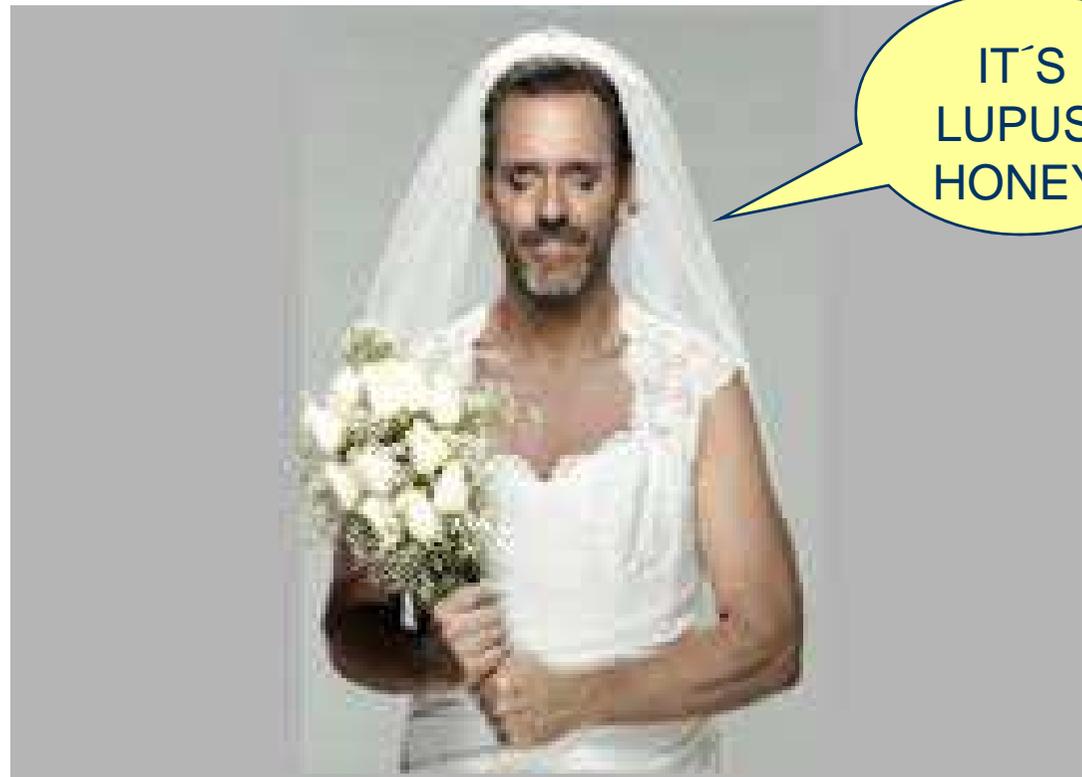
En un estudio realizado en cohorte de pacientes de **Buenos Aires**, en el Htal Italiano de BsAs, en 11 años de seguimiento, se encontró que el IR (incident rate) fue:

- **Incidencia** para población global **6.3/100.000** personas/año
- Para pob. **Masculina 2.6/100.000** personas/año
- Para pob. **Femenina 8.9/100.000** personas/año

- Para índices de **prevalencia:**
- Para población **global 58.6** casos/100.000 personas
- Para pob. **Masculina 23** casos/100.000 personas
- Para pob. **Femenina 83.2** casos/100.000 personas

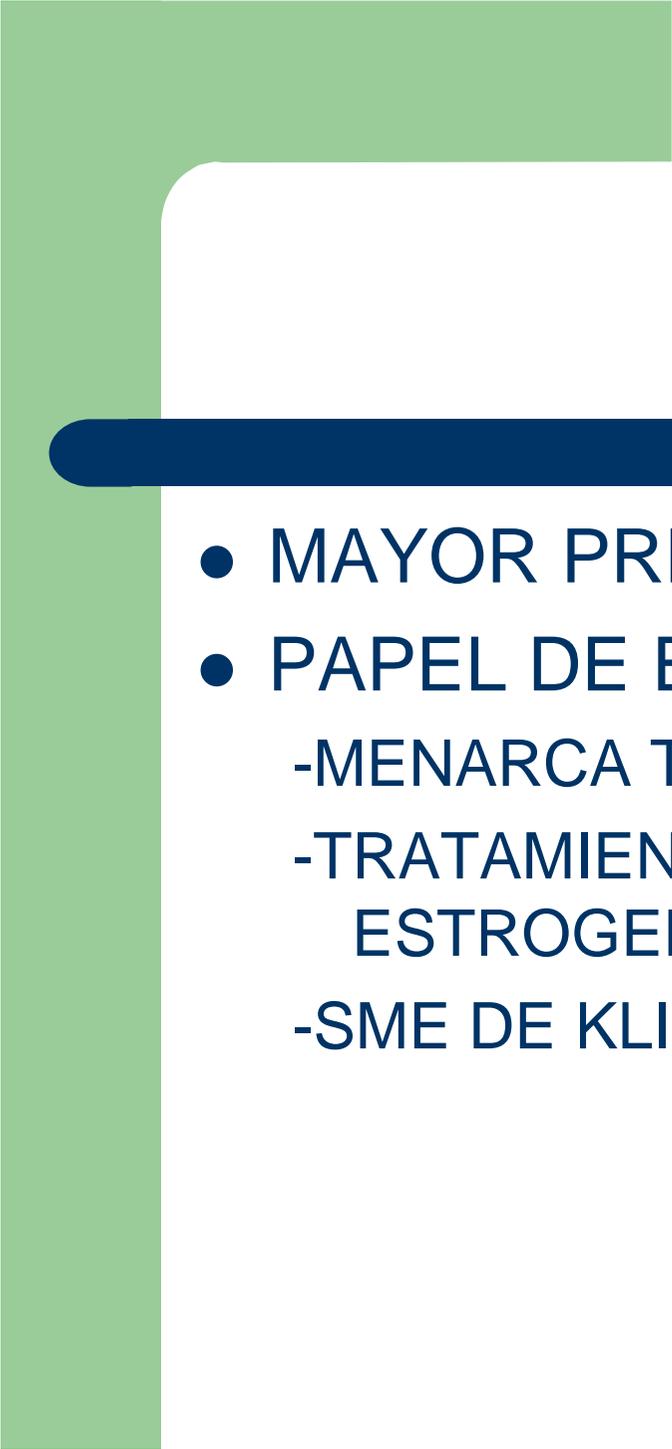
- Fue similar a lo descrito en series de otras partes del mundo, series norteamericanas o europeas.

PREVALENCIA DE GENERO FEMENINO – EDAD REPRODUCTIVA



GENERO

- ES MAS PREVALENTE EN MUJERES
- NIÑOS: 3 a 1
- ADULTOS 7 a 1 – 15 a 1.
- ADULTOS mayores 8 a 1.
- GENERO MASCULINO MAYOR SEVERIDAD.

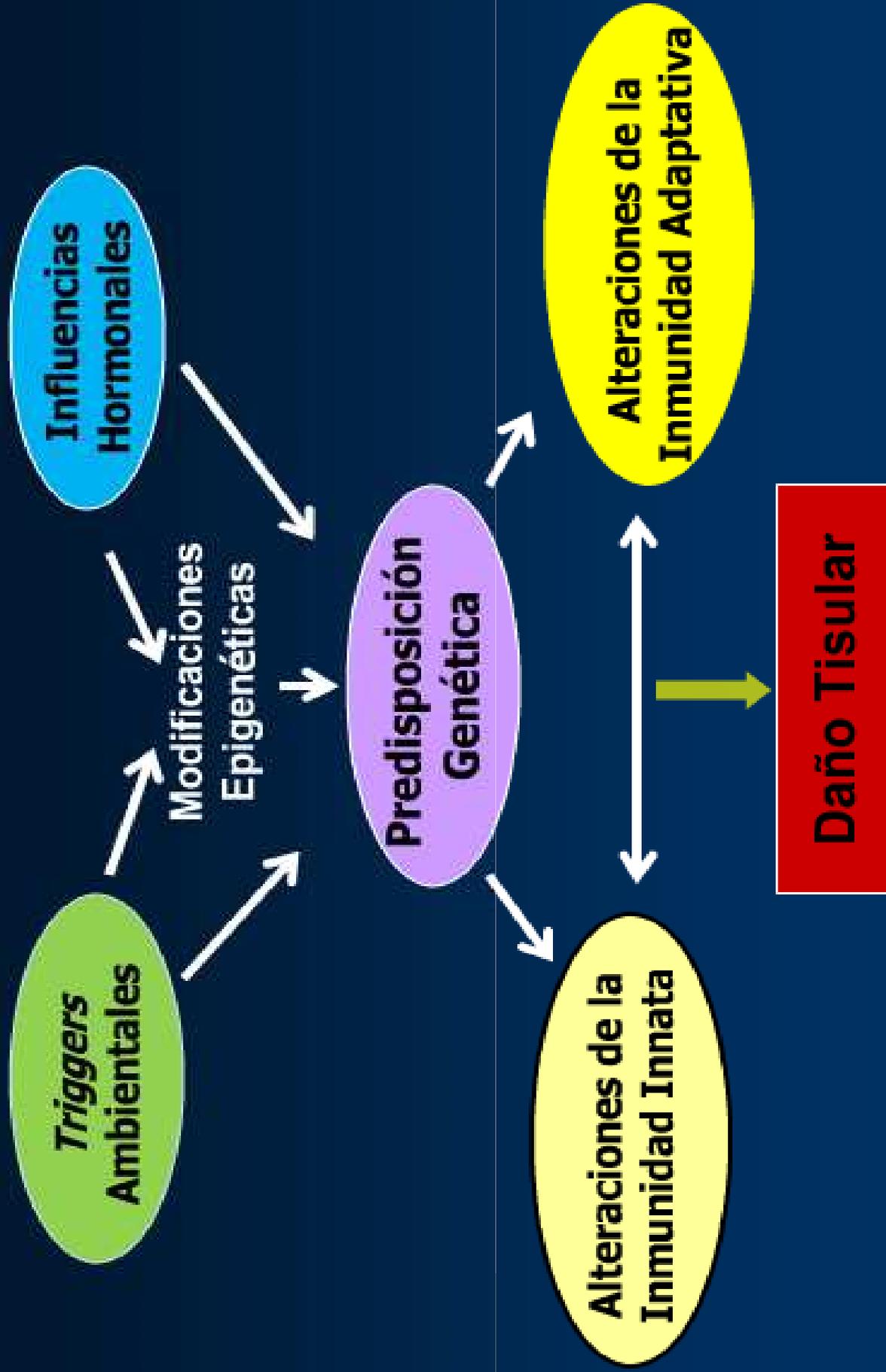
- 
- 
- MAYOR PREVALENCIA EN MUJERES:
 - PAPEL DE ESTROGENOS
 - MENARCA TEMPRANA
 - TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ESTROGENICA
 - SME DE KLINELFELTER (XXY)

EDAD

- APROXIMADAMENTE 60-70% DE LOS PACIENTES DESARROLLAN LES ENTRE 16-55 AÑOS.
- 15% ANTES DE LOS 15 AÑOS.
- 15% DESPUES DE LOS 55 AÑOS.
- MASCULINO CAUCASICO 50-59 AÑOS
- AFROAMER. 45-64 “
- FEMENINO CAUCASICA 37-50 “
- AFROAMER. 15-44 “

ETIOPATOGENIA

- MULTIFACTORIAL
 - FACTORES GENETICOS
 - FACTORES AMBIENTALES
 - FACTORES SEXUALES



Piel Sangre Riñón Corazón SNC Pulmón

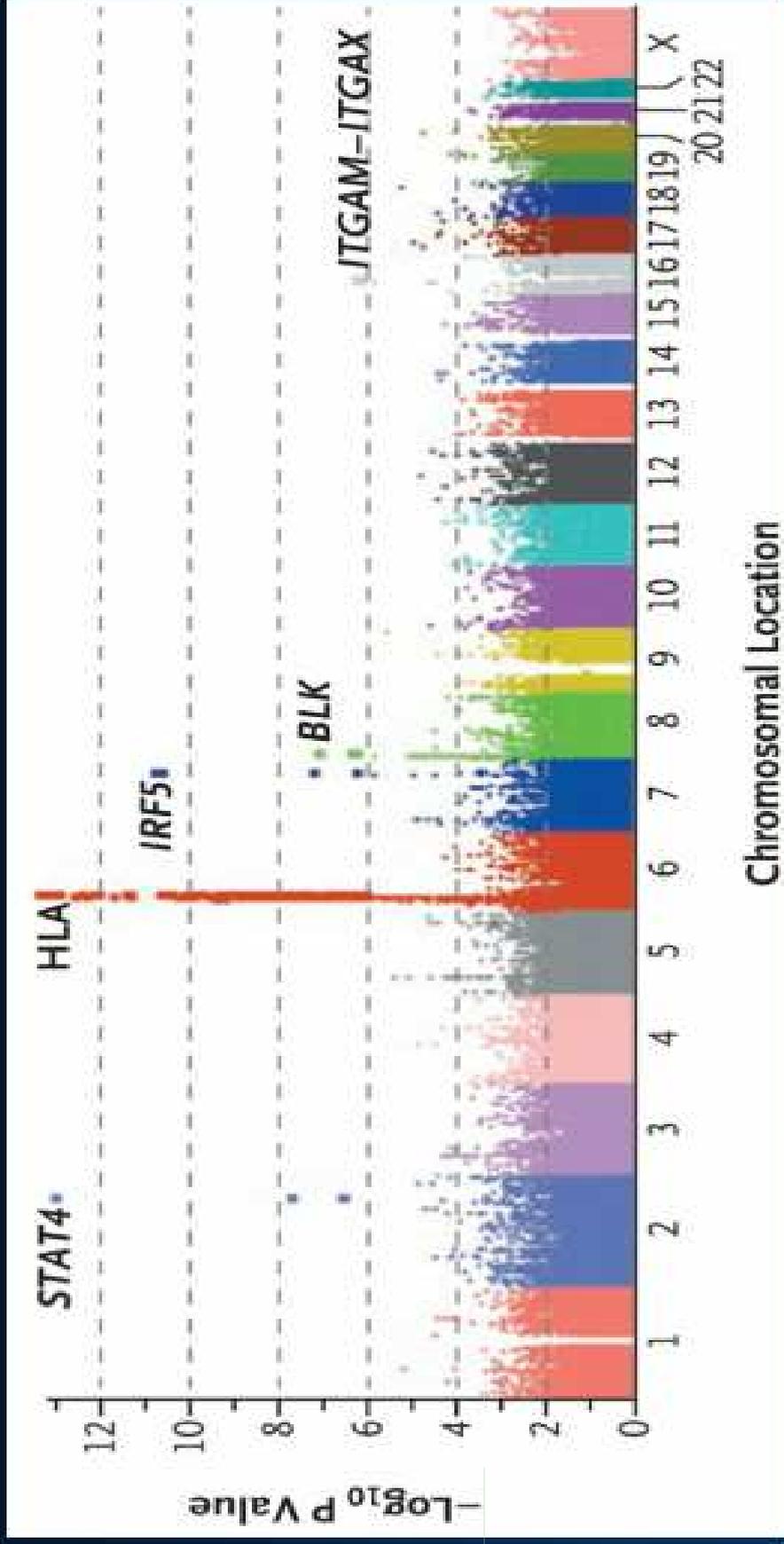
FACTORES GENETICOS

- RECURRENCIA EN HERMANOS DE PACIENTES
- ALTA TASA DE CONCORDANCIA ENTRE GEMELOS MONOCIGOTOS (10 VECES MAYOR QUE ENTRE DICIGOTOS).
- SE HA ESTIAMDO LA HERABILIDAD DEL LES EN 66%

FACTORES GENETICOS

- ANALISIS DE SEGREGACION GENETICA POSTULAN QUE EL LES:
 - ES EL RESULTADO DEL PLEIOTROPISMO DE UN **GEN MAYOR** (PROBABLEMENTE EN **REGIONES DEL HLA**) SUMADO A MULTIPLES **EFFECTOS POLIGENICOS MENORES QUE ACTUAN EN FORMA ADITIVA.**
 - PRESENTA BAJA PENETRANCIA
 - HETEROGENICIDAD GENETICA EN INDIVIDUOS, FAMILIAS Y POBLACIONES.
 - HETEROGENICIDAD ALELICA DE LOS GENES.

PROYECTO HAP MAP: MAPEO GENETICOS DE ASOCIACION DE POLIMORFISMOS CON PATOLOGIAS



Hom G et al. *N Engl J Med.* 2008; 358: 900-9

FACTORES GENETICOS

- LOS GENES ASOCIADOS CON SUCEPTIBILIDAD AL LES CORRESPONDEN PRINCIPALMENTE AL CMH
- TIENEN COMO FUNCION:
- PROCESAMIENTO DE COMPLEJOS INMUNES
- VIAS DE SEÑALIZACION DEL LINF.T /B
- RECEPTORES TOLL LIKE (TLR)
- INTERFERON TIPO I (sello del interferon)

FACTORES GENETICOS

- EN EL CMH SE ENCUENTRAN LOS GENES DE CLASE II ENCARGADOS DE CODIFICAR LAS CADENAS α Y β , DE MOLEC DE HLA DE CLASE II, PRESENTACION ANTIGENICA
- ALELO HLA-DRB1*0301
- IRF5/IRF7 PRODUCCION DE IFN I (a-b)
- TYK2, STAT4, TREX1, REGULACION DE LAS VIA DEL IFN I

FACTORES GENETICOS

- EL PRINCIPAL FACTOR PATOGENICO DEL LES ES EL **DEPOSITO ANORMAL DE INMUNOCOMPLEJOS** (AUMENTO DE APOPTOSIS DE MONONUCLEARES Y ALTERACION EN CLEARANCE DE IC)
- GENES ASOCIADOS:**
- FC-GR2A FRACCION FC DE R DE IG G
- ITGAM R DE COMPLEMENTO CR3

- 
- 
- TRADUCCION DE SEÑALES DE LINF. B Y T
 - **GENES ASOCIADOS:**
 - LINF T:TN-FSF4
 - LINF B: BANK1 Y BLK

FACTORES GENETICOS

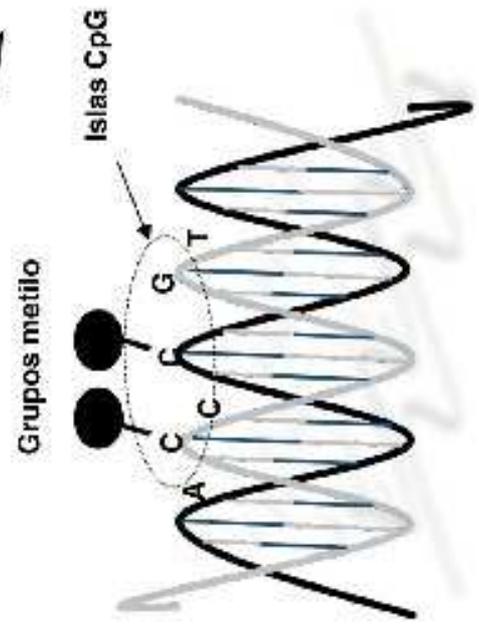
- **EPIGENETICA:**
- MECANISMOS:
- REGULAR LA EXPRESION GENOMICA:
- METILACION DEL ADN, EN ISLAS CpG
- METILACION O ACETILACION DE HISTONAS.

- GENERADO POR
- FACTORES INTERNOS METABOLISMO
- FACTORES EXTERNOS: AMBIENTAL

Alteraciones epigenéticas



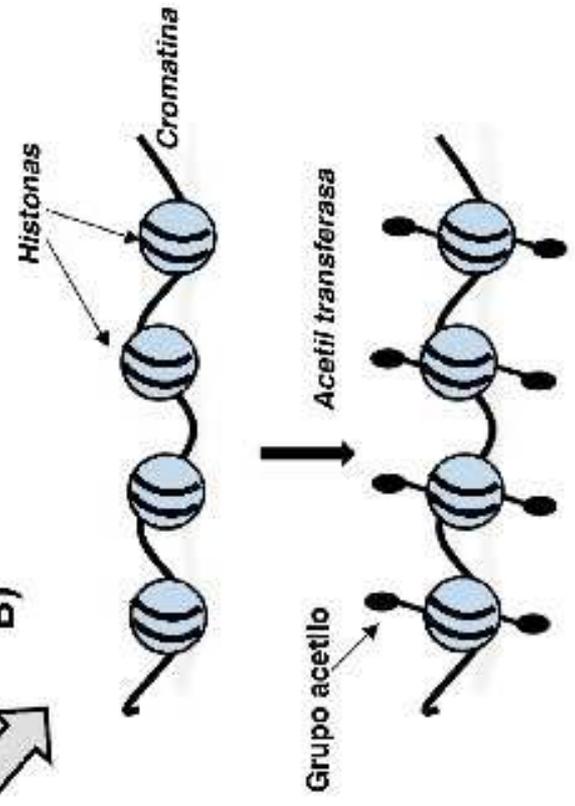
A)



Metilación del ADN



B)



Acetilación de histonas

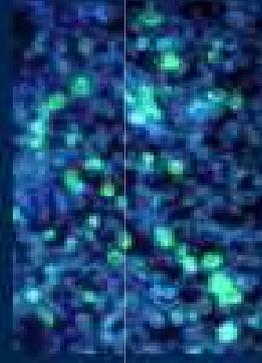
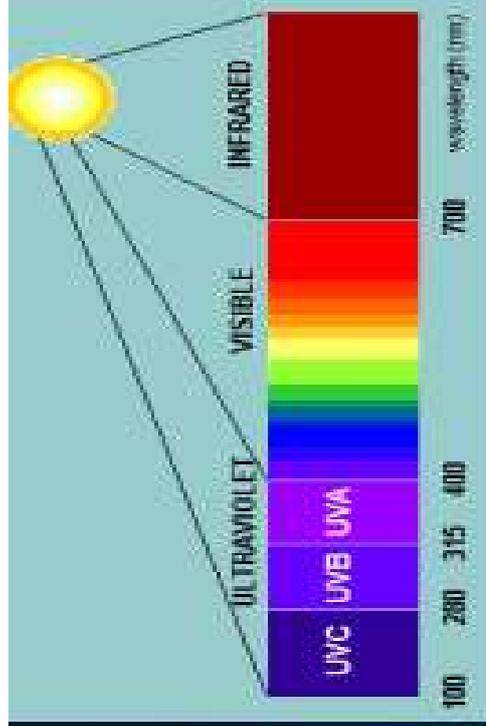
FACTORES AMBIENTALES

- LUZ ULTRAVIOLETA
- MEDICAMENTOS
- TABAQUISMO
- ALIMENTOS
- INFECCIONES: PARBOVIRUS B19 - EBV
- HORMONAS: ESTROGENOS

Otros

Triggers Ambientales

Modificaciones Epigenéticas



Factores Hormonales

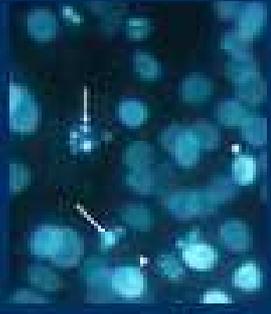


Lupus afecta mujeres durante su etapa reproductiva

Modificaciones Epigenéticas



XXY



Los estrógenos afectan la apoptosis de linfocitos autoreactivos

ALTERACIONES CELULARES

- SE CARACTERIZA POR LA PERDIDA DE AUTOTOLERANCIA DE MULTIPLES ANTIGENOS PROPIOS Y PRODUCCION DE AUTO ANTICUERPOS POR LOS LINF B.
- LOS LINF T REGULAN LA RTA B Y CAUSAN DAÑO CELULAR

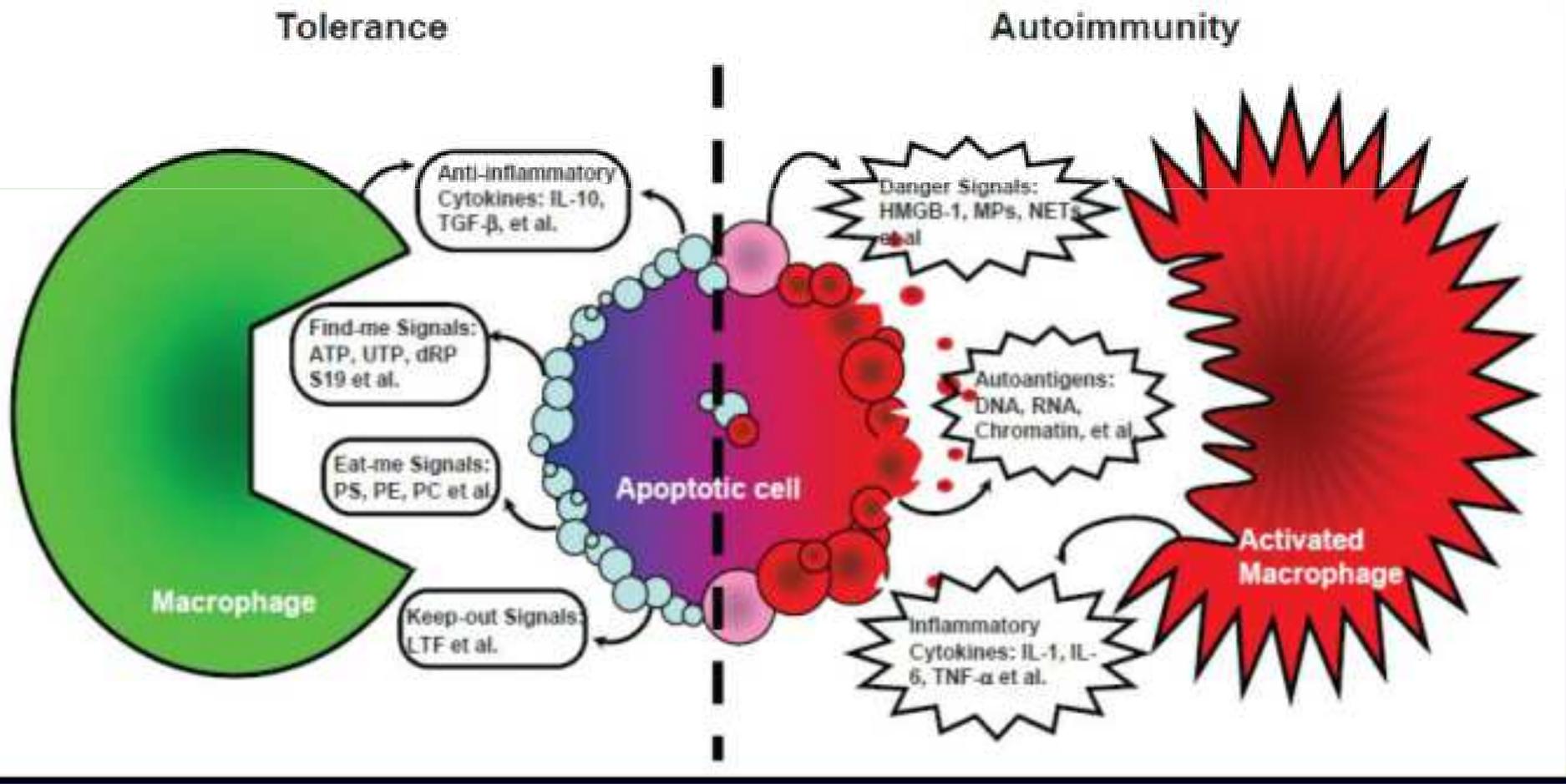
- **Anormalidades de la inmunidad innata:**

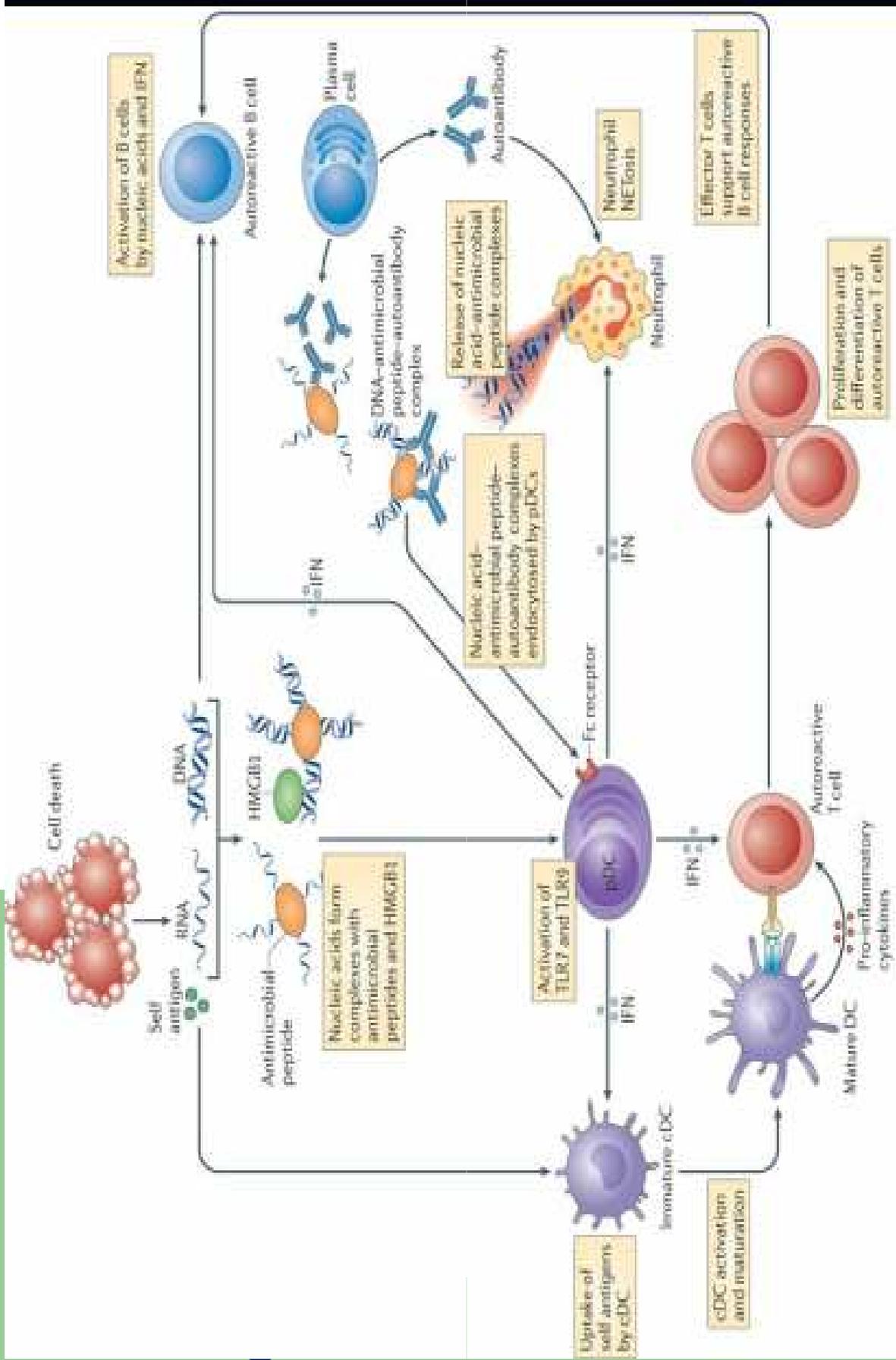
- Defectos en apoptosis
- Anormalidades en la presentación de antígenos
- Sobre-expresión de genes de Interferón tipo I

- **Anormalidades de la inmunidad adaptativa**

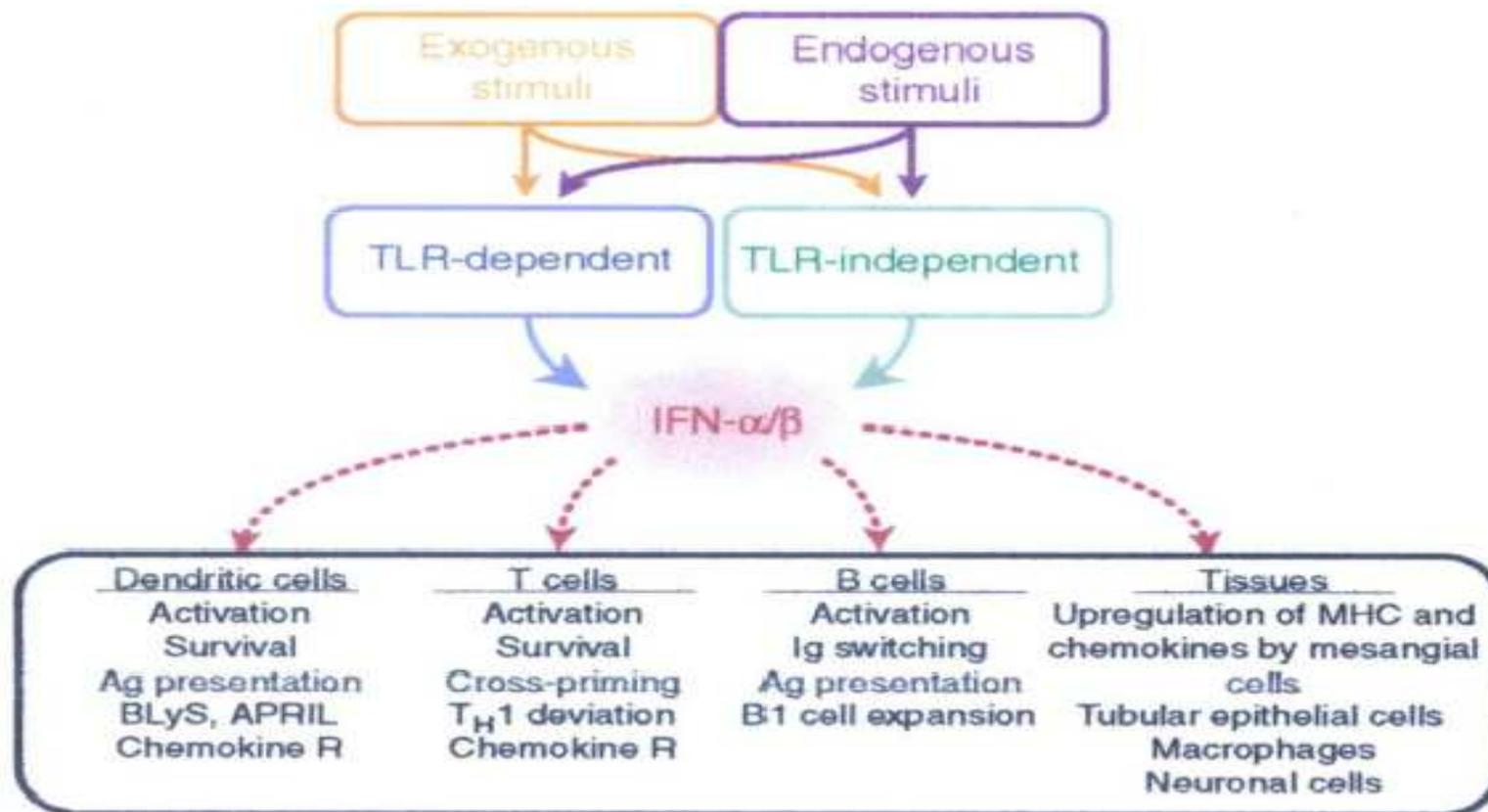
- Sobre-producción de inmunoglobulinas
- Alteraciones de la auto-tolerancia de las células B
- Aumento de la activación de las células B
- Aumento de la activación de las células T
- Anormalidades de la función y señalización de las células T

APOPTOSIS DEFECTUOSA





INTERFERON tipo I



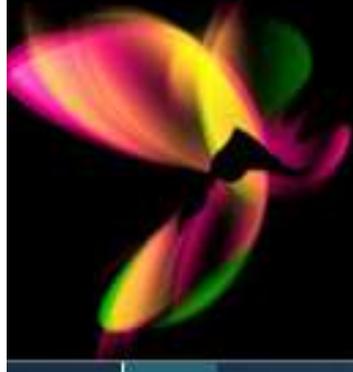
Las Muchas Caras del Lupus



LES

- Los estudios demostraron que las características como etnia, género, edad, educación, status socioeconómico, y acceso al cuidado de la salud, son importantes para el desarrollo de LES.

GLADEL – A mature research network



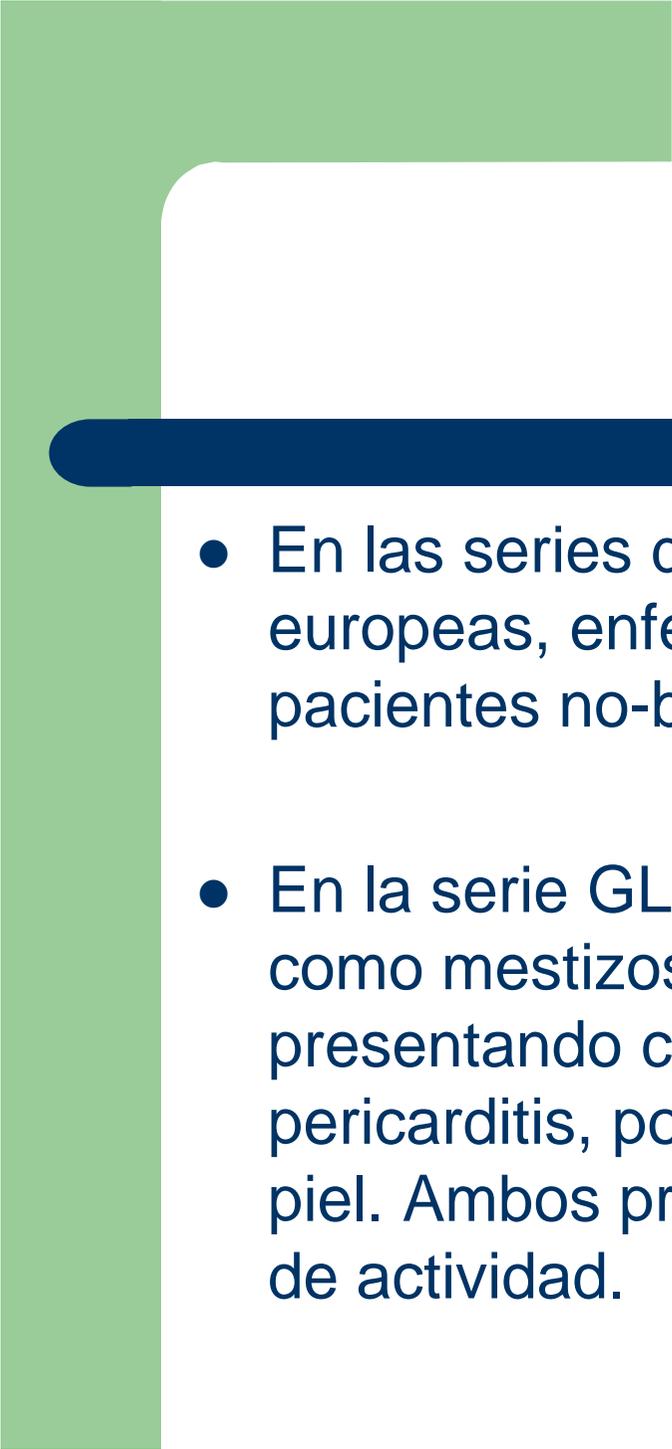
GLADEL NETWORK

Selección de pacientes

- ❑ Reciente comienzo: < 2 años de diagnóstico
- ❑ El diagnóstico debía haber sido realizado por un reumatólogo o internista calificado con experiencia en lupus
- ❑ Completar 4 criterios ACR 82 al diagnóstico **NO OBLIGATORIO**

Cohorte GLADEL - LES

- 1214 pacientes
- 537 mestizos (44%)
- 507 blancos (42%)
- 152 afro-latinoamericanos (13%)

- 
- 
- En las series de pacientes tanto americanas como europeas, enfermedad severa fue encontrada en pacientes no-blancos o caucasicos.
 - En la serie GLADEL, tanto Afrolatinoamericanos como mestizos evidenciaron enfermedad mas severa, presentando con mayor frecuencia enf. Renal, pericarditis, poliadenopatía y lesiones discoides en piel. Ambos presentan tambien los maximos indices de actividad.

Ethnic Group

Manifestation	Total (n = 1,214)				White (n = 507)		Asian (n = 152)		Pairwise Comparison (p*)			
	At onset (%)	Cumulative (%)	Milestone (n = 537)	ALA (n = 152)	Cumulative (%)	Cumulative (%)	Overall Comparison (p*)		W vs. M		W vs. ALA	
							Comparison (p*)	M	ALA	M vs. ALA		
General												
Fever	28.6	56.7	52.9	59.2	60.2	52.9	59.2	0.0492	0.0208	0.8507	0.1966	
Weight loss	13.0	26.6	22.5	31.6	29.8	22.5	31.6	0.0100	0.0090	0.6377	0.0250	
Polyadenopathy	4.5	14.7	13.2	21.0	14.0	13.2	21.0	0.0485	0.7189	0.0416	0.0203	
Systemic hypercalcemia	2.1	26.9	31.8	30.2	21.1	31.8	30.2	0.0003	<0.0001	0.0216	0.7670	
Musculoskeletal												
Arthritis and/or spondylitis	67.3	93.2	92.5	94.1	93.5	92.5	94.1	0.7410	0.6275	1.0000	0.5953	
Avascular bone necrosis	0.0	1.1	0.9	1.3	1.2	0.9	1.3	0.8870	0.7677	1.0000	0.7530	
Myalgomyositis	7.6	17.5	17.3	13.2	18.5	17.3	13.2	0.3060	0.6285	0.1425	0.2642	
Cutaneous												
Alopecia	20.5	57.6	59.0	61.2	55.0	59.0	61.2	0.2701	0.2109	0.1924	0.6414	
Photosensitivity	24.5	56.1	51.8	59.2	59.8	51.8	59.2	0.0243	0.0106	0.9251	0.1175	
Molar rash (butterfly lesions)	23.6	61.3	59.0	63.2	63.3	59.0	63.2	0.3261	0.1627	1.0000	0.3991	
Discoid lesions	5.3	11.8	10.4	19.7	11.2	10.4	19.7	0.006	0.6911	0.0092	0.0034	
Oral/nasal ulcers	10.5	41.7	43.2	40.1	40.6	43.2	40.1	0.6492	0.4150	0.9253	0.5166	
Livedo reticularis	1.8	9.9	11.5	5.9	9.3	11.5	5.9	0.1084	0.3133	0.1916	0.0489	
Subacute cutaneous lesions	0.7	2.8	2.2	2.6	3.3	2.2	2.6	0.5525	0.3466	0.7966	0.7624	
Raynaud syndrome	10.2	28.2	27.6	25.7	29.4	27.6	25.7	0.6335	0.5371	0.4132	0.6004	
Paronychia	0.4	1.4	1.7	2.0	1.0	1.7	2.0	0.5310	0.4235	0.3944	0.7329	
Any cutaneous	46.3	90.1	90.7	89.5	89.5	90.7	89.5	0.7811	0.6038	1.0000	0.6413	
Ocular Lesions												
Xerophthalmia	0.9	6.5	5.2	1.3	7.5	5.2	1.3	0.0130	0.3426	0.0913	0.0079	
Sicca Syndrome	1.5	8.3	8.6	3.3	9.7	8.6	3.3	0.0440	0.5907	0.0108	0.0336	
Uveitis/epi/scleritis/scleritis	0.3	1.1	1.1	0.7	1.2	1.1	0.7	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	
Cataracts	0.1	2.2	2.6	0.0	2.2	2.6	0.0	0.1380	0.6896	0.0709	0.0481	
Respiratory												
Pleuritis	3.6	22.1	20.9	21.0	23.5	20.9	21.0	0.5755	0.3524	0.5831	1.0000	
Lupus pneumonitis	0.2	1.9	1.3	0.7	2.8	1.3	0.7	0.1100	0.1221	0.2115	1.0000	
Pulmonary hemorrhage	0.0	1.0	1.7	0.0	0.6	1.7	0.0	0.0880	0.1457	1.0000	0.2184	
Pulmonary embolism	0.1	1.2	1.7	0.7	0.8	1.7	0.7	0.4226	0.2664	1.0000	0.6998	
Pulmonary hypertension	0.2	1.4	1.5	0.7	1.6	1.5	0.7	0.0910	1.0000	0.0924	0.6919	
Any respiratory	0.5	6.1	6.3	2.0	7.1	6.3	2.0	0.0454	0.6232	0.0176	0.0398	
Cardiovascular												
Pericarditis	2.7	17.2	15.6	26.3	16.4	15.6	26.3	0.0070	0.5001	0.0087	0.0039	
Myocardial involvement	0.3	3.0	3.7	4.6	1.8	3.7	4.6	0.0630	0.0609	0.0664	0.6367	
Endocardial involvement	0.3	2.7	2.6	5.9	2.0	2.6	5.9	0.0320	0.5406	0.0222	0.0685	
Pericardial tamponade	0.2	0.7	0.2	1.3	1.2	0.2	1.3	0.1200	0.0624	1.0000	0.1241	

Ethnic Group

Manifestation	Total (n = 1,214)			White (n = 507)		Mestizo (n = 537)		ALA (n = 152)		Overall Comparison (p [*])	Pair-wise Comparison (p ^{**})		
	At onset (%)	Cumulative (%)		Cumulative (%)		Cumulative (%)		W vs. M	W vs. ALA		M vs. ALA		
Vascular thrombosis	1.4	5.6	5.3	6.3	3.9	0.5509	0.5117	0.6716	1.3268				
Any cardiovascular	6.3	42.9	37.1	47.1	47.4	0.0023	0.0011	0.0293	1.0000				
Renal													
Persistent proteinuria and/or cellular casts	4.5	46.0	36.7	33.3	30.7	<0.0001	<0.0001	0.0054	1.9236				
Nephrotic syndrome	1.1	6.7	5.7	6.7	10.5	0.1176	0.5447	0.0448	1.1196				
Acute renal failure	0.4	3.2	1.8	4.3	3.9	0.8483	0.0198	0.1253	1.0000				
Chronic renal failure	0.2	1.7	0.8	2.4	2.0	0.0994	0.0488	0.2036	1.0000				
Any renal	5.3	51.7	43.6	38.3	35.3	<0.0001	<0.0001	0.0123	3.5164				
Neurologic													
Psychosis	0.5	4.0	3.0	5.2	3.9	0.1853	0.0857	0.5981	1.6725				
Seizures	1.6	8.1	7.9	8.6	6.6	0.7495	0.7361	0.7273	1.5036				
Psychosis and/or seizures	2.1	11.4	10.1	12.7	9.9	0.4189	0.2444	1.0000	1.3990				
Chorea	0.1	0.4	0.6	0.2	0.7	0.4470	0.3605	1.0000	1.3028				
Organic brain syndrome	0.0	1.9	1.2	2.6	1.3	0.2370	0.1348	1.0000	1.5432				
Transverse myelitis	0.1	0.6	0.4	0.7	0.7	0.8658	0.6874	0.5452	1.0000				
Ischemic stroke	0.6	1.6	2.0	1.5	0.7	0.5158	0.6375	0.4714	1.6919				
All strokes (ischemic and/or hemorrhagic)	0.6	2.8	3.3	2.6	1.3	0.4374	0.5850	0.2706	1.5432				
Cranial nerve disease	0.2	3.6	3.7	4.1	2.0	0.5487	0.8337	0.4392	1.3246				
Polyneuritis	0.3	1.2	2.2	0.7	0.0	0.0390	0.0832	0.0769	1.5809				
Miscellaneous neuropathy	0.1	1.1	1.2	1.1	0.7	0.5570	1.0000	1.0000	1.0000				
Lapses headache	0.2	4.4	3.7	4.7	6.6	0.3162	0.5385	0.1731	3.4812				
Any neurologic	4.1	26.4	26.4	17.7	21.7	0.3334	0.6761	0.2876	1.1456				
Digestive													
Xerostomy	0.7	4.0	4.3	4.1	2.6	0.5883	0.8385	0.4770	1.4797				
Peritoneal serositis	0.1	1.3	1.4	1.3	0.7	0.3371	1.0000	0.6891	1.0000				
Gynecologic													
Gyneco-obstetric [†]	0.4	5.3	5.6	5.4	4.4	0.8878	0.8878	0.6699	1.8272				
Amenorrhea	1.6	9.3	10.9	8.2	7.3	0.1811	0.1811	0.2598	1.8589				
Pregnancy loss													
Hematologic													
Hemolytic anemia	2.4	11.8	13.0	11.5	9.9	0.5090	0.5090	0.3277	1.6623				
Leukopenia	5.1	42.3	39.6	42.6	46.7	0.3455	0.3455	0.1331	1.4046				
Lymphopenia	5.9	59.3	51.1	63.5	70.4	<0.0001	<0.0001	<0.0001	1.1239				
Thrombocytopenia	5.2	19.2	19.1	18.2	23.0	0.4126	0.7908	0.2997	1.2088				
Any hematologic	12.5	72.5	68.2	74.3	80.3	0.0064	0.0337	0.0042	1.1358				

MANIFESTACIONES CLINICAS

- CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LES

¿Cual es la importancia de los criterios de clasificación?

Definir un grupo homogéneo de pacientes

- **Investigación**
 - ✓ Estudios observacionales
 - ✓ Estudios intervencionistas
- **Práctica clínica**
 - ✓ Diagnóstico de enfermedad ??

Lo ideal sería que los criterios de clasificación tuvieran la misma utilidad en cualquier momento de la evolución de la enfermedad

- No todos los pacientes presentaran las manifestaciones de lupus durante el **1º año – 5º año** de diagnóstico
- **Alopecia** y **Fenómeno de Raynaud** ambos eliminados de los criterios de 1982 y que suelen ser de utilidad en el diagnóstico

➤ **Crterios Clasificacin, ACR 1982 (Tan E. A&R)**

CRITERIOS ELIMINADOS

- *Alopecia y*

MOTIVOS

Baja sensibilidad y especificidad

CRITERIOS AGRUPADOS

- *Proteinuria + cilindros*

- *Células LE + Sífilis falso (+) Ídem*

MOTIVOS

No modifica sensibilidad ni especificidad

CRITERIOS AGREGADOS

- *ANA IF*

- *Anti-ADNn y anti-Sm*

MOTIVOS

Alta sensibilidad

Alta especificidad

Tabla 2. Criterios clasificatorios de lupus eritematoso sistémico⁽¹¹⁾
(American College of Rheumatology, 1997)

1. Exantema malar. Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.
 2. Lupus discoide. Placas eritematosas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas.
 3. Fotosensibilidad. Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.
 4. Úlceras orales o nasofaríngeas. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora observada por un médico.
 5. Artritis. No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón y derrame articular.
 6. Serositis. A) Pleuritis: historia de dolor pleurítico o roce pleural, o derrame pleural; B) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, o roce pericárdico, o derrame pericárdico.
 7. Afectación renal. A) Proteinuria persistente > 500 mg/24 horas o superior a tres cruces, o B) Cilindros celulares: integrados por hemeties o hemoglobina, o de tipo granular, tubular o mixto.
 8. Afectación neurológica. A) Convulsiones que no puedan ser explicadas por otra causa, o B) Psicosis que no pueda ser explicada por otra causa.
 9. Afectación hematológica. A) Anemia hemolítica, o B) Leucopenia < 4 X 10⁹/l en al menos dos determinaciones, o C) Linfopenia < 1,5 X 10⁹/l en al menos dos determinaciones, o D) Trombocitopenia < 100 X 10⁹/l en ausencia de fármacos inductores.
 10. Alteración inmunológica. A) Ac anti-DNA positivos a títulos elevados, o B) Ac anti-Sm positivos, o C) Ac antifosfolípidicos positivos.
 11. Anticuerpos antinucleares. Positivos a título elevado en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o seudolupus.
- Cuatro o más criterios en cualquier momento de la evolución de la enfermedad confieren una sensibilidad y una especificidad de 96%.

➤ **Actualización Criterios ACR, 1997 (Hochberg MC, A&R, letter)**

Por requerimiento de E. Tan el Comité de Criterios

Diagnósticos y Terapéuticos del ACR recomendó:



DEBILIDADES

- 1. Los criterios nunca fueron validados**
- 2. AAF - no se incluyeron títulos ni número de determinaciones**
- 3. No se revisaron debilidades pre-existentes (ej. Piel con 4 criterios – LES = diagnóstico dermatológico)**

LETTERS

Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus

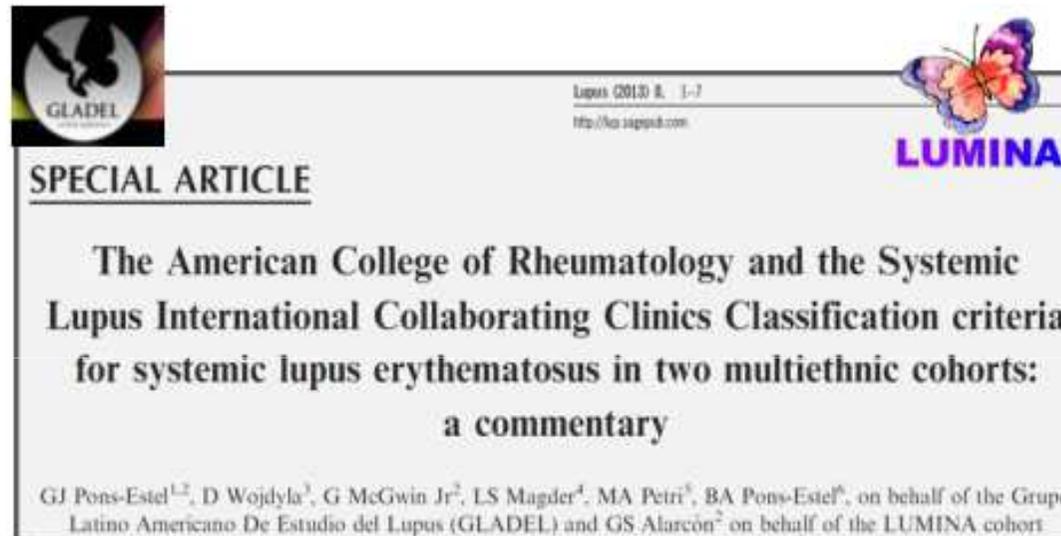
To the Editor,

In 1982, the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology (ACR) published revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE) (1). During the ensuing decade, several investigators, including Drs. Graham Hughes and Donato Alarcon-Segovia, among others, have described the presence and clinical associations of antiphospholipid antibodies in patients with SLE, as well as the occurrence of the primary antiphospholipid syndrome (2-5). In 1992, Piette and colleagues suggested that the ACR revised criteria be reevaluated in light of the above discoveries (6).

At the request of Dr. Eng Tan, the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ACR reviewed the 1982 revised criteria for SLE and recommended the following revisions to criterion number 10 ("Immunologic disorder"), which were approved by the Council on Research and the Board of Directors:

1. Delete item 10(a) ("Positive LE cell preparation"), and
2. Change item 10(d) to "Positive finding of antiphospholipid antibodies based on 1) an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, 2) a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or 3) a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by *Treponema pallidum* immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test."

CRITERIOS DE CLASIFICACION



Crterios SLICC

- ❖ Representan mejor el compromiso orgánico y inmunológico del LES
- ❖ Permiten un diagnóstico mas temprano. Ej. en la nefritis lúpica
- ❖ Equiparables a los criterios ACR y al diagnóstico clínico

Tabla 2 – Nuevos criterios para lupus eritematoso sistémico (SLICC)

Criterios clínicos

1. **Lupus cutáneo agudo:** Eritema malar lúpico (no cuenta si es lupus malar discoide), lupus ampolloso, necrólisis epidérmica tóxica como variante de LES, eritema lúpico maculopapular, eritema lúpico fotosensible (en ausencia de dermatomiositis)
2. **Lupus cutáneo crónico:** Lupus discoide clásico localizado (por encima del cuello) o generalizado (por encima y debajo del cuello), lupus hipertrofico (verrucoso), paniculitis lúpica (lupus profundus), lupus eritematoso tumidus, lupus sabañón (lupus chilblain), sobreposición lupus discoide/liquen plano
3. **Úlceras orales:** Paladar, bucal, lengua o úlceras nasales
4. **Alopecia (que no deje cicatriz):** Adelgazamiento difuso o fragilidad con evidencia de cabellos quebrados visibles*
5. **Sinovitis:** Que comprometa dos o más articulaciones y que se caracterice por edema o derrame o dolor en 2 o más articulaciones y 30 minutos de rigidez matinal
6. **Serositis:** Pleuritis típica por más de un día o derrame pleural o frote pleural o dolor pericárdico típico*
7. **Renal:** Relación proteína/creatinina (o proteínas en orina de 24 horas) que represente 500 mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos*
8. **Neurológico:** Convulsiones, mielitis, psicosis o mononeuritis múltiple, neuropatía craneal o periférica. Estado confusional agudo
9. **Anemia hemolítica** o Coombs directo positivo
10. **Leucopenia (< 4000/mm³ al menos una vez) o linfopenia (< 1000/mm³ al menos una vez)***
11. **Trombocitopenia (< 100 mil/mm³ al menos una vez)***
Deben cumplirse al menos 4 criterios (al menos uno clínico y otro inmunológico) o nefritis lúpica como único criterio en presencia de ANAS o anti DNA

Criterios inmunológicos

1. **ANA** por encima del rango de referencia
2. **AntiDNA** de doble cadena por encima del rango de referencia, excepto el que sea tomado por el método ELISA; dos veces por encima del rango de referencia del laboratorio
3. **Anti Sm**
4. **Anticuerpos antífosfolípido:** cualquiera de los siguientes
 - Anticoagulantes lúpico
 - VDRL falsamente positivo
 - Anticardiolipinas a títulos intermedios o altos (IgA, IgG o IgM)
 - Anti B2 glicoproteína I (IgA, IgG o IgM)
5. **Hipocomplementemia** (C3/C4 o CH50 bajos)
6. **Coombs** directo positivo en ausencia de anemia hemolítica

Fuente: Adaptada de Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.

*En ausencia de otras causas.

LABORATORIO INMUNOLOGICO

- FAN PRESENTES EN EL 95%
- ANTI DNAdc 40% MAYOR ESPEC. ACTIVIDAD
- ANTI SM ALTA ESP BAJA SENSIBILIDAD
- ANTI RO
- ANTI LA
- ANTI RNP
- ANTI HISTONAS
- ANTI P RIBOSOMAL

LUPUS INDUCIDO POR DROGAS

- HIDRALAZINA, PROCAINAMIDA, MINOCICLINA, ANTICONVULSIVANTES, PENICILAMINA, ENTRE OTRAS.
- RESUELVE CON RETIRO DE LA DROGA
- EXANTEMA PAPULAR O PURPURICO
- ARTRALGIAS / MIALGIAS
- FAN HOMOGENEO NUCLEAR / AC ANTI HISTONAS 75%

LUPUS NEONATAL

- MUJERES EMBARAZADAS CON LES CON ANTI RO, ANTI LA
- RN CON EXANTEMA CUTANEO / BLOQUEO CARDIACO CONGENITO (ANTES DE SEMANA 20)

MANIFESTACIONES CLINICAS

LUPUS CUTANEO (LC)

- **Lupus cutáneo como primer manifestación en 23-28%.**
- **Evolución a LES :**
12% al año, 20% a los 3 años

Br J Dermatol. 2011; 164(6):1335-1341).

Arch Dermatol.2009;145(3):249-253).



The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus

Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics"

Medicine • Volume 83, Number 1, January 2004

Manifestation	Total (n = 1,214)	
	At onset (%)	Cumulative (%)
Cutaneous		
Alopecia	20.3	57.6
Photosensitivity	24.5	56.1
Malar rash (butterfly lesions)	23.6	61.3
Discoid lesions	5.3	11.8
Oral/nasal ulcers	10.5	41.7
Livedo reticularis	1.8	9.9
Subacute cutaneous lesions	0.7	2.8
Raynaud syndrome	10.2	28.2
Panniculitis	0.4	1.4
Any cutaneous	46.3	90.1

Association of Smoking With Cutaneous Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus

THE CANADIAN NETWORK FOR IMPROVED OUTCOMES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS 1000 CANADIAN FACES OF LUPUS INVESTIGATORS, AND CHRISTIAN A. PINEAU¹

Arthritis Care & Research
Vol. 65, No. 8, August 2013, pp 1275–1280

- 1346 pacientes de la cohorte multicéntrica canadiense
- **14% fumadores actuales.**
 - Asociación con rash cutáneo activo : OR 1.63, ci: 1.07-2.48
- **41.2% alguna vez fumador.**
 - Asociación con rash discoide (OR 2.36, 1.69-2.29 y fotosensibilidad (OR 1.47, IC:1.11-1.95)
 - **Score ACR cutáneo:** OR: 1,50, IC: 1,22-1.85)
- No asociación con úlceras cutáneas ni daño.
- No interacción con HCQ.

Clasificación de Gilliam- Versión modificada

Clin Rheum Dis 1982; 8: 207-218.

Lupus Cutáneo agudo (LCA)
Localizado: rash malar 90-95%
Generalizado-morbiliforme 5-10%
Ampollar
Lupus Cutáneo subagudo (LCSA)
Anular 42%
Papulo-escamoso, psoriasiforme 39%
Lupus Cutáneo Crónico (LCC) 73%
Discoide 80-85%
Hipertrofico/verrugoso
Chilblaind (sabañón) Profundus/paniculitis
LEC intermitente
Tumidus/papulo mucinoso



LCA



ALOPECIA



Livedo Reticularis



Lupus Cutáneo Crónico Discoide: LCCD

LCC Discoideo Localizado



LD diseminado- placa con infiltrado hiper queratosico



Journal of Autoimmunity 48-49 (2014) 14-19

**Inicio del LES Hasta en 10% de casos
Se asocia a menos severidad pero más daño**

Paniculitis Lupica

**Paniculitis de la mama que requirió
debridamiento quirúrgico en
paciente con LES y SAFL**

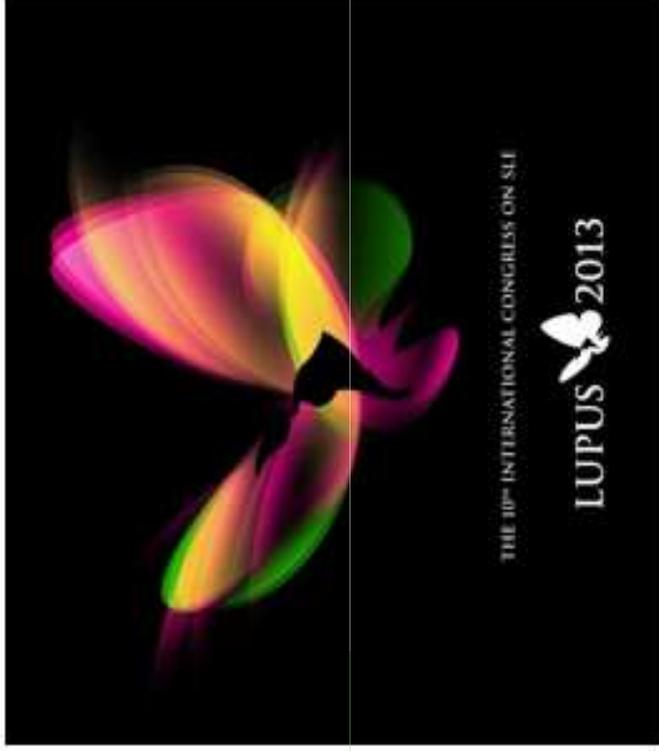


Lupus tumidus

- Extremadamente fotosensible
- Curso benigno
- Mayor frecuencia en varones
- Placas poli cíclicas con eritema, edema, bordes netos y superficie suave.
- Lupus intermitente.



Manifestaciones osteo-articulares



Lupus in Latin America: GLADEL Inception Cohort

Manifestation	Total (n = 1,214)	
	At onset (%)	Cumulative (%)
Musculoskeletal		
Arthralgia and/or arthritis	67.3	93.2
Avascular bone necrosis	0.0	1.1
Myalgia/myositis	7.6	17.5
Cutaneous		

Medicine • Volume 83, Number 1, January 2004

Compromiso articular



- Semeja la AR
- Afecta pequeñas y grandes articulaciones.
- Asociación con Factor Reumatoideo (20-60% de LES)
- Baja frecuencia de anti-CCP
- Baja frecuencia de erosiones.
- Tendinitis
- Ruptura ligamentaria
- Artropatía de Jacoud
- NOA

Artropatía de Jaccoud:

2-35% de pacientes con LES

- Artropatía deformante, no erosiva, reductible y generalmente poco dolorosa.
- Consecuencia del compromiso de tejidos capsular y periarticular.
- **6%** de 308 pacientes de Brasil.
- Asociación con artritis , y ac-DNAn, efecto protector de la nefropatía (OR: 0.22, IC: 0.06-0.81) *Rev Assoc Med Bras 2012; 58(4):489-492*



MANIFESTACIONES PULMONARES

The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus

Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics"

(*Medicine* 2004;83:1-17)

Manifestation	Total (n = 1,214)	
	At onset (%)	Cumulative (%)
Respiratory		
Pleuritis	3.6	22.1
Lupus pneumonitis	0.2	1.9
Pulmonary hemorrhage	0.0	1.0
Pulmonary embolism	0.1	1.2
Pulmonary hypertension	0.2	1.4
Any respiratory	0.5	6.1

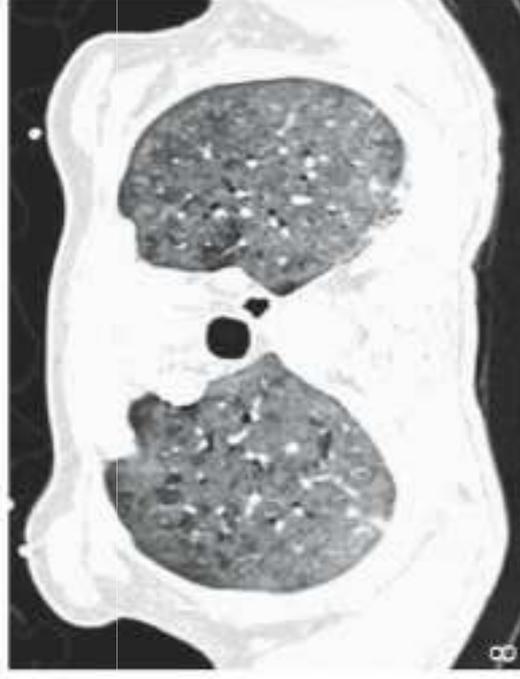


Mayor frecuencia en LES de comienzo tardío

Hippokratia 2013, 17, 2: 153-156

Neumonitis Lupica Aguda

- 0-14% de pts.
- 50% forma de presentación
- Comienzo agudo con fiebre, disnea, tos, dolor pleurítico y signos de hipoxemia arterial.

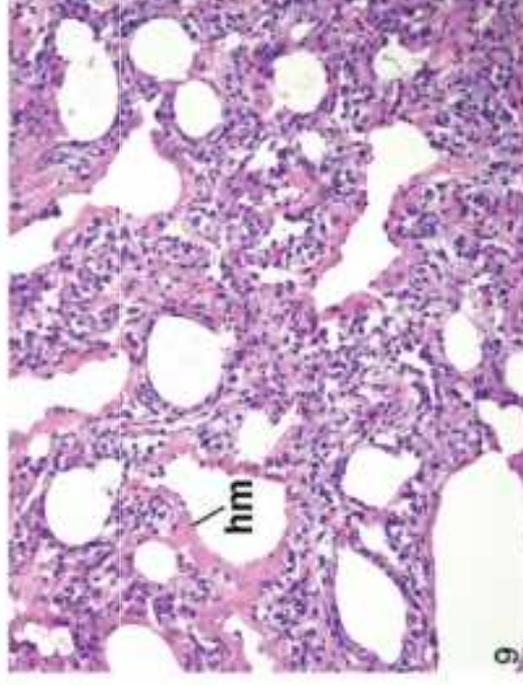
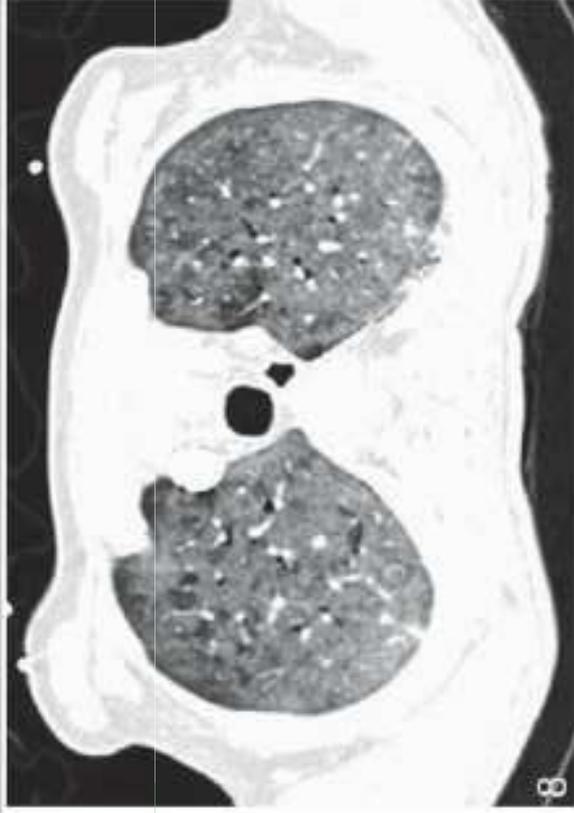


Neumonitis lupica aguda

➤ **TAC AR: vidrio esmerilado difuso, bilateral a predominio de lóbulos inferiores. Mínimo o no distorsión del parénquima** Derrame pleural en la mitad de los casos.

La falta de distorsión sugiere que es agudo. Vasos de calibre normal.

➤ Daño alveolar difuso con o sin hemorragia alveolar, inflamación intersticial y edema. Capilaritis.



Neumonía Intersticial Inespecífica (NSIP)

Mejor evolución que la neumonitis

Aguda

Etapa celular: vidrio esmerilado

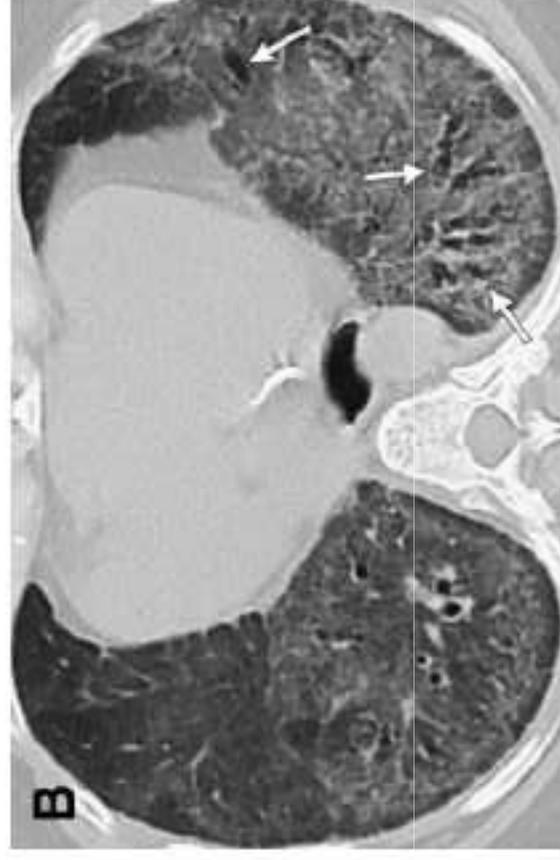
Distribución basal

Etapa fibrosa:

Vidrio esmerilado > fibrosis

Distribución basal

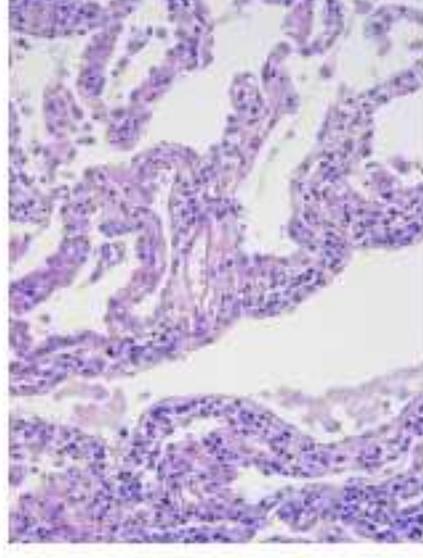
Rara panalización



Anatomía Patológica

Distribución uniforme

Infiltrado celular linfocítico y de células plasmáticas . Neumonía intersticial con diversos grados de fibrosis

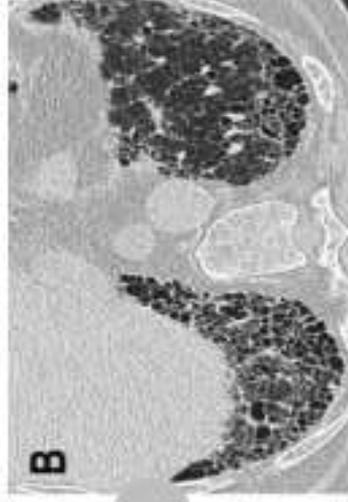
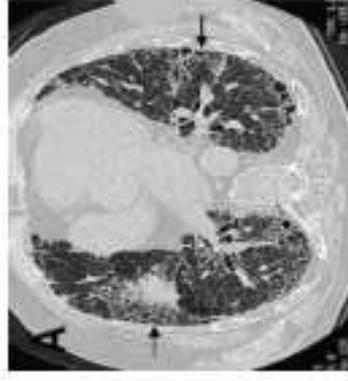




Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease:
A review. *Markus Gutsche Curr Respir Care Rep.* ; 1: 224–232.
doi:10.1007/s13665-012-0028-7.

- Compromiso pulmonar leve en 1/3 de los pacientes.
- Enfermedad clínicamente significativa 3% to 8%
- NSIP es el patrón histopatológico mas frecuente.
- Hemorragia alveolar difusa y neumonitis Lúpica aguda cursan con disnea aguda, fiebre, tos y en el caso de DAH con hemoptisis.
- Caída brusca de Hb es característica de la DAH
- TAC AR: ambos cursan con opacidades bilaterales en vidrio esmerilado.
- DD con edema pulmonar, reacción a drogas e infección.

Neumonía Intersticial Usual (UIP)

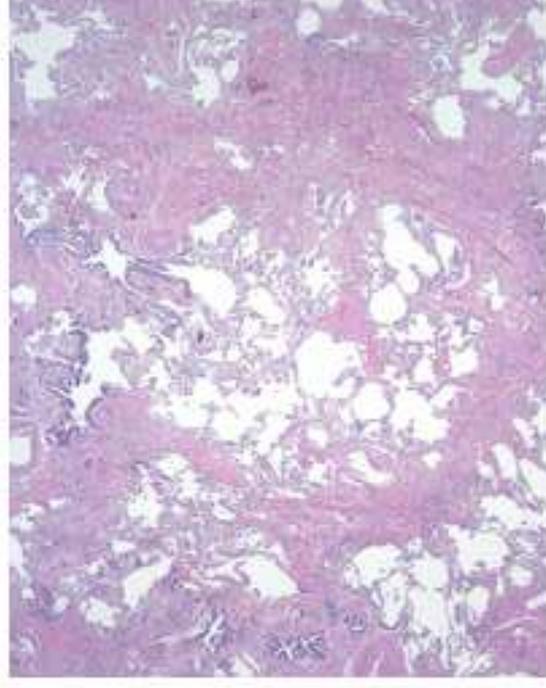


TAC AR

- ✓ Opacidades reticulares con distorsión lobular
- ✓ Fibrosis basal y subpleural
- ✓ Bronquiectasias por tracción.
- ✓ Yuxtaposición de tejido sano y panal de abejas

Anatomía Patológica

Fibrosis con heterogeneidad Espacial y temporal





Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical
Rheumatology

journal homepage: www.elsevierhealth.com/berh



- Hemorragia Alveolar Difusa
- <2-5.4% de pts.
- Síntomas se desarrollan en horas a pocos días
- Disnea, tos y fiebre, hemoptisis.
- Nuevas opacidades radiográficas, caída de Hb. con o sin hemoptisis.

Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies

SA Quadrelli, C Alvarez, SC Arce, L Paz, J Sarano, EM Sobrino and J Manni
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

for SLE. Two groups of patients were analyzed: patients who had died before 1996 and those deceased in 1996–2006. Some pleuropulmonary involvement was detected in 97.8% of the autopsies. The most frequent findings were pleuritis (77.8%), bacterial infections (57.8%), primary and secondary alveolar haemorrhages (25.6%), followed by distal airway alterations (21.1%), opportunistic infections (14.4%) and pulmonary thromboembolism (7.8%), both acute and chronic. No cases of acute or chronic lupus pneumonitis were found. Opportunistic lung infections were invasive aspergillosis, disseminated strongyloidiasis, mucormycosis and *Pneumocystis carinii*. Only three of 23 patients with alveolar haemorrhage showed capillaritis. The four patients with primary pulmonary hypertension (PHT) had plexiform lesions. Deceased patients' age at death (46.09 ± 11.01 vs 30.3 ± 11.5 years, $P < 0.0001$) as well as survival time from diagnosis date (11.8 ± 11.2 vs 4.4 ± 4.9 years, $P < 0.0001$) in the second time period evaluated were significantly higher. However, there were no statistically significant differences in the prevalence of any of the pulmonary manifestations. Sepsis was considered the major cause of death without significant differences in both groups. Our results show that pulmonary manifestations directly caused by systemic lupus erythematosus are very uncommon and that their prevalence has not changed in the past 10 years. Pulmonary infection is still the most frequent affection, and it is an important cause of death in patients with lupus. *Lupus* (2009) 18, 1053–1060.

- El compromiso pulmonar es de baja frecuencia predominando la serositis.
- Neumonitis Lúpica aguda y Neumonía Intersticial Inespecífica son las manifestaciones mas frecuentes de compromiso parenquimatoso pulmonar.
- Siempre descartar complicaciones infecciosas.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Rheumatology Advance Access published March 14, 2014

RHEUMATOLOGY

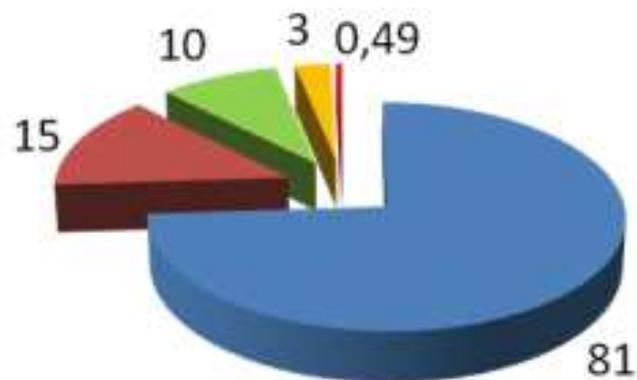
54

Original article

doi:10.1093/rheumatology/kes011

Primary cardiac disease in systemic lupus erythematosus patients: protective and risk factors—data from a multi-ethnic Latin American cohort

on behalf of the Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus Eritematoso (GLADEL)



- 202 /1437(14%) presentaron ECP durante el seguimiento:
- Pericarditis 164 (81%)
- Valvulopatía 35 (15%)
- Arritmias 23(10%)
- Miocarditis 7 (3%)
- Endocarditis 1.

Association of heart structure and function abnormalities with laboratory findings in patients with systemic lupus erythematosus

W Plazak¹, K Gryga², M Milewski², M Podolec¹, M Kostkiewicz¹, P Podolec¹ and J Musiał¹

Lupus (2011) 20, 936–944.

HTP y defectos de perfusion miocardica Correlacionaron con anti-cardiolipinas IgG y ac-anti B2GPI IgG

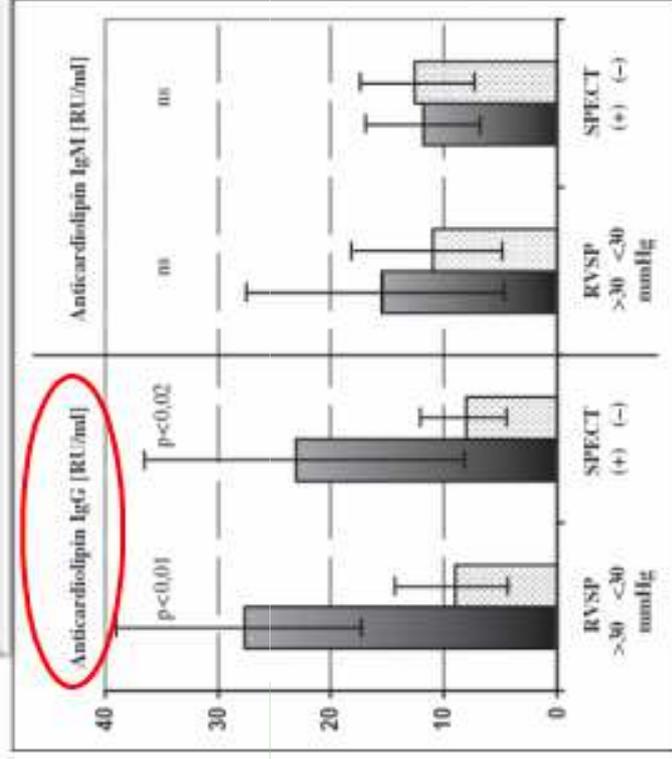


Figure 2 The relation between anticardiolipin autoantibodies (IgG and IgM) with right ventricle systolic pressure (RVSP) and the presence of perfusion defects (SPECT) in SLE patients. (+): perfusion defects present, (-): perfusion defects absent.

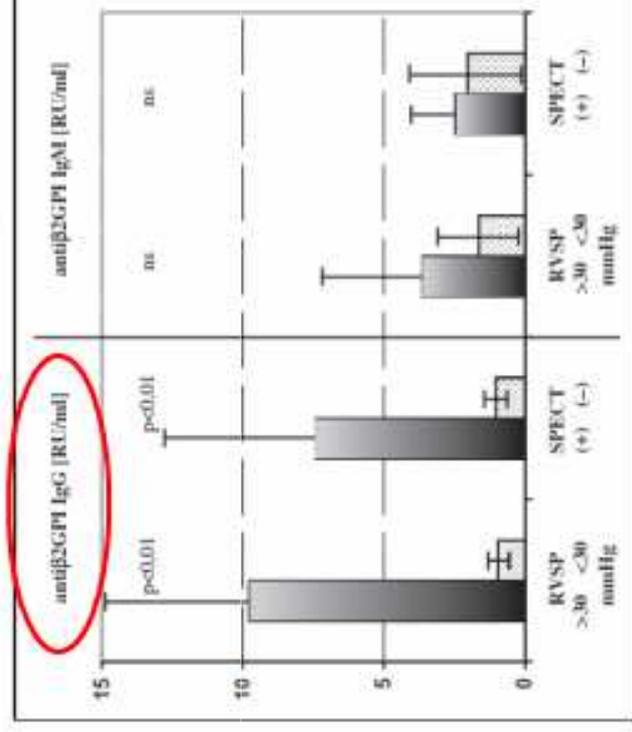


Figure 3 The relation between antiβ2GPI autoantibodies (IgG and IgM) with right ventricle systolic pressure (RVSP) and the presence of perfusion defects (SPECT) in SLE patients. (+): perfusion defects present, (-): perfusion defects absent.

CASE REPORT

Acute lupus myocarditis: Clinical features and outcome

S Appenzeller^{1,2}, CA Pineau³ and AE Clarke¹

¹Divisions of Clinical Immunology/Allergy and Clinical Epidemiology, McGill University Health Centre, Canada; ²Faculty of Medical Science-State University of Campinas (UNICAMP); and ³Division of Rheumatology, McGill University Health Centre, Canada

- ✓ 5-10% sintomáticos
- ✓ 50-70% necropsia
- ✓ Evolución a arritmia, trastornos de conducción, cardiopatía dilatada y fallo cardíaco.
- ✓ Respuesta a inmunosupresión mas medicación cardíaca estándar.
- ✓ Mortalidad: 26%

- La pericarditis es la manifestación mas frecuente de compromiso cardíaco inflamatorio.
- La etnia ALA y enfermedad cardíaca primaria al diagnóstico de LES son predisponentes del desarrollo de enfermedad cardiovascular primaria.
- El tratamiento con antipalúdicos es protector.
- Los anticuerpos anti-fosfolipídicos se asocian con la presencia de valvulopatía, HTP y trastorno de perfusión cardíaca.
- La enfermedad coronaria se asocia a factores de riesgo clásicos, actividad del LES (ac-DNAn) y el tratamiento con corticoides.
- Recomendar la búsqueda sistemática del compromiso cardíaco incluyendo el microvascular.

MANIFESTACIONES CLINICAS

- HEMATOLOGICAS
- NEUROPSIQUIATRICAS
- GASTROINTESTINALES

HEMATOLOGICAS

ACR Clásicos

Hochberg MC. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.

Hematológicos

- Anemia hemolítica con reticulocitosis
- Leucopenia: menor de $4.000/mm^3$ en dos o mas ocasiones
- Linfopenia: menor a $1.500/mm^3$ en dos o mas ocasiones
- Trombocitopenia: menor de $100.000/mm^3$ en ausencia de drogas que pueden producirla

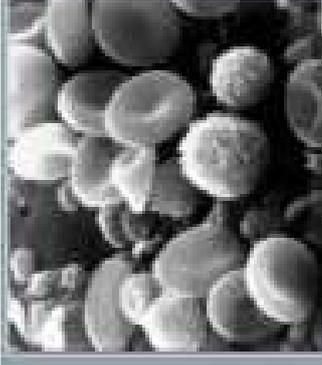
SLICC

Petri M, Arthritis Rheum 2012; 64: 2677-2686.

Hematológicos

- Anemia hemolítica
- Leucopenia/Linfopenia en ausencia de síndrome de Felty, fármacos, hipertensión portal o infecciones
- Trombocitopenia, en ausencia de fármacos, hipertensión portal o PTT

Formas de Presentación



Célula	Manifestación
Glóbulos Rojos	Anemia de enfermedades crónicas
	Anemia Hemolítica Autoinmune
	Anemia 2ª a Insuficiencia medular
	Anemia 2ª a Insuficiencia Renal
Plaquetas	Plaquetopenia
Glóbulos Blancos	Leucopenia
	Linfopenia
	Neutropenia
Órganos Linfoides	Esplenomegalia
	Adenomegalias
	Síndrome Linfoproliferativo

ANEMIA - TRATAMIENTO

- *Anemia de enfermedad crónicas*
 - Hierro y ácido fólico
 - Transfusión
 - Epoetina alfa 80-120 UI/kg o Darbepoetina alfa 0,45 mcg/kg
- *Anemia por enfermedad Renal sin SLE activo*
 - Si Hb < 11gr/dl administrar estimulantes de eritropoyetina
- *Anemia hemolítica autoinmune*
 - Sin compromiso Vital: Prednisona 1mg/kg por 3-6 semanas
 - Compromiso Vital:
 - Pulsos de metilprednisolona + ciclofosfamida o azatioprina
 - Recambio plasmático + Inmunoglobulinas
 - Rituximab o Belimumab
- *Aplasia*
 - Pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida o ciclosporina

TROMBOCITOPENIA - TRATAMIENTO

- *Recuento plaquetario: > 50.000/ml*
 - Seguimiento clínico
- *Recuento plaquetario: 30-50.000/ml*
 - Prednisona 0,5-1 mg/kg
- *Recuento plaquetario: < 30.000/ml*
 - Prednisona 1 mg/kg 1-2 semanas
 - Añadir Inmunoglobulina o Rituximab
 - Esplenectomía
- *Recurrencia*
 - Añadir azatioprina, micofenolato, Danazol
- *Plaquetopenia sintomática:*
 - Prednisona 2 mg/kg o pulsos de metilprednisolona
 - *En 48hs reevaluar si no hay respuesta*
 - Recambio plasmático + Inmunoglobulinas + Rituximab o Belimumab

LEUCOPENIA - TRATAMIENTO

- *Leucopenia (neutropenia grave < 500)*
 - Prednisona 1mg/mg x 1 semana *(solo ocasionalmente)*
 - Añadir
 - Inmunoglobulina
 - Factor estimulante de colonias granulociticas 5mcg/kg *(solo infecciones refractarias)*
 - *Cuidado con el uso de azatioprina y ciclofosfamida*

M. NEUROPSIQUIATRICAS

ACR Clásicos

Hochberg MC. Arthritis Rheum 1997; 40: 1725.

SLICC

Petri M, Arthritis Rheum 2012; 64: 2877-2886.

Neurológicos

- Convulsiones
- Psicosis

Neurológicos

- Convulsiones
- Psicosis
- Mononeuritis múltiple
- Neuropatía periférica o craneal
- Estado confusional agudo

Síndromes asociados al LES



SNC

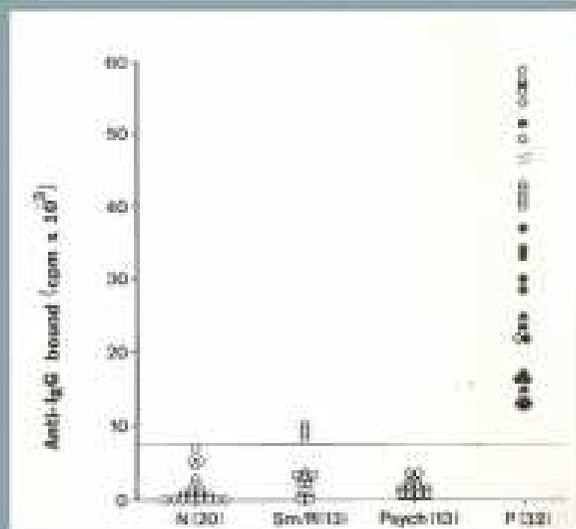
- Meningitis Aséptica
- Síndrome desmielinizante
- Cefalea
- Mielopatía
- Corea
- Convulsiones
- Síndrome confusional agudo
- Ansiedad
- Disfunción cognitiva
- Alteraciones del estado de ánimo
- Psicosis

SNP

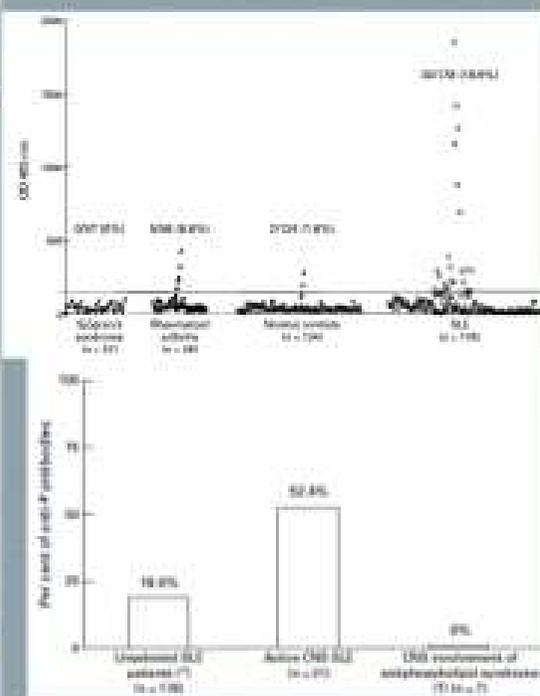
- Poliradiculopatía desmielinizante aguda
- Trastorno autonómico
- Mononeuropatía (única o múltiple)
- Miastenia Gravis
- Neuropatía Craneal
- Plexopatía
- Polineuropatía

PSICOSIS LUPICA

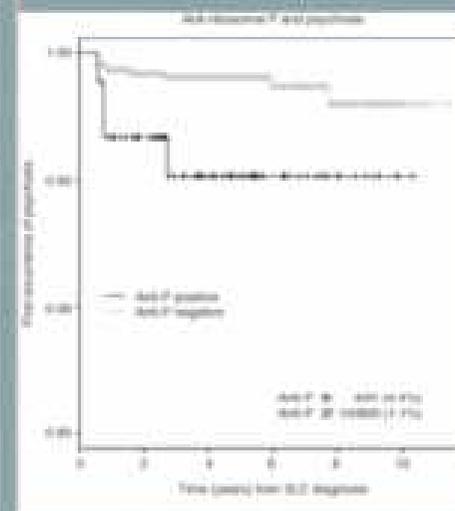
Rol de los Anticuerpos anti-ribosomales



Bonfa, E. N Engl J Med. 1987;317:265



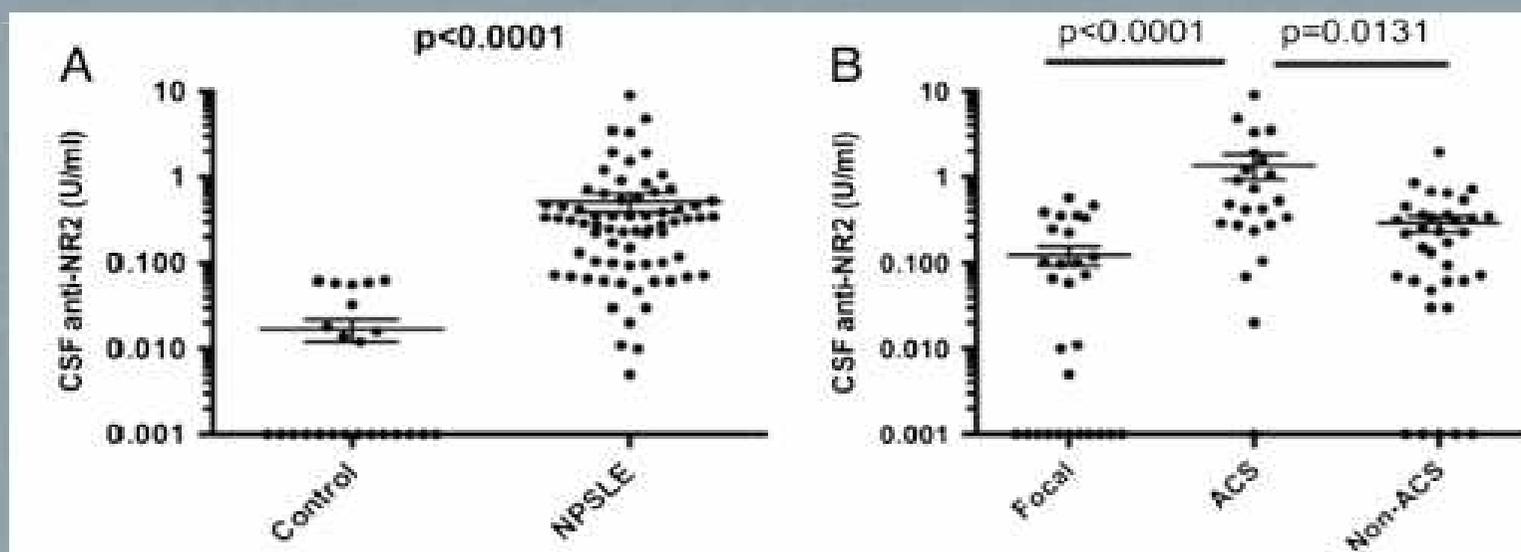
Ann Rheum Dis 2000;59:99-104



Ann Rheum Dis 2011;70:1726-32

SME. CONFUSIONAL AGUDO

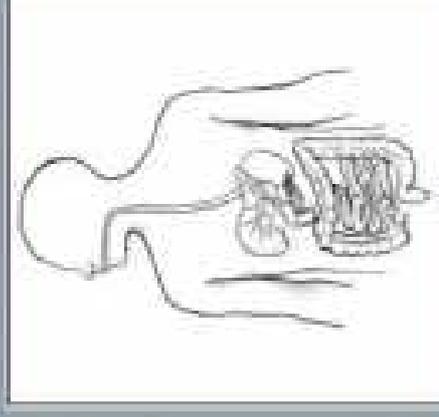
Rol del Anticuerpos anti-receptores de N-metil-D-aspartato





- **COMPROMISO
GASTROINTESTINAL**

Formas de Presentación



Localización	Manifestación
Mucosas	Úlceras orales Xerostomía
Esófago	RGE & Disfagia
Estómago	Gastritis & Úlcera péptica
Intestinal	Vasculitis Mesentérica Enteropatía perdedora de proteínas Dolor abdominal
	Ascitis & Serositis
	Pseudobstrucción intestinal
Pancreática	Pancreatitis (hiperamilasemia)
Hepática	Hepatitis

COMPROMISO RENAL

- **NEFROPATIA LUPICA**

TABLA 3

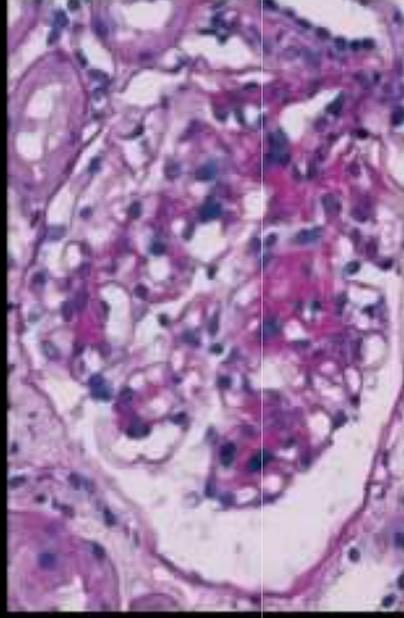
Clasificación de 2003 de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISNR/PS)

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima Glomérulos normales en MO, pero inmunodepósitos en IF
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial Hiper celularidad mesangial pura de cualquier intensidad o expansión de la matriz mesangial en MO, con inmunodepósitos mesangiales Unos pocos depósitos subepiteliales o subendoteliales pueden verse a MO o por IF, pero no a ME
Clase III	Nefritis lúpica focal GN focal activa o inactiva, segmentaria o global, endocapilar o extracapilar, que afecta < 50% de todos los glomérulos, típicamente con inmunodepósitos subendoteliales focales, con/sin alteraciones mesangiales
Clase III (A)	Lesiones activas: nefritis lúpica focal proliferativa
Clase III (A/C)	Lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica focal proliferativa y esclerosante
Clase III (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica focal esclerosante
Clase IV	Nefritis lúpica difusa GN difusa activa o inactiva, segmentaria o global, endocapilar o extracapilar, que afecta \geq 50% de todos los glomérulos, típicamente con inmunodepósitos subendoteliales difusos, con/sin alteraciones mesangiales Esta clase se divide en NLD segmentaria (IV-S) cuando \geq 50% de los glomérulos afectados tiene lesiones segmentarias, y en NLD global (IV-G) cuando \geq 50% de los glomérulos afectados tiene lesiones globales. Segmentaria se define como una lesión glomerular que afecta a menos de la mitad del ovillo glomerular; es global si afecta a más de la mitad de éste Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre aun con poca o ninguna proliferación glomerular
Clase IV-S (A)	Lesiones activas: NLD segmentaria proliferativa
Clase IV-G (A)	Lesiones activas: NLD global proliferativa
Clase IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NLD segmentaria proliferativa y esclerosante
Clase IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas: NLD global proliferativa y esclerosante
Clase IV-S (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NLD segmentaria esclerosante
Clase IV-G (C)	Lesiones inactivas crónicas con cicatrices: NLD global esclerosante
Clase V	Nefritis lúpica membranosa Inmunodepósitos subepiteliales globales o segmentarios o su secuela morfológica a MO, en IF y a ME, con/sin alteraciones mesangiales La nefritis lúpica clase V puede darse en combinación con las clase III o IV, en cuyo caso ambas serán diagnosticadas La nefritis lúpica de clase V puede mostrar esclerosis avanzada
Clase VI	Nefritis lúpica esclerótica avanzada \geq 90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

GN: glomerulonefritis; IF: inmunofluorescencia; ME: microscopía electrónica; MO: microscopía óptica; NLD: nefritis lúpica difusa.

Clasificación de la nefritis lúpica

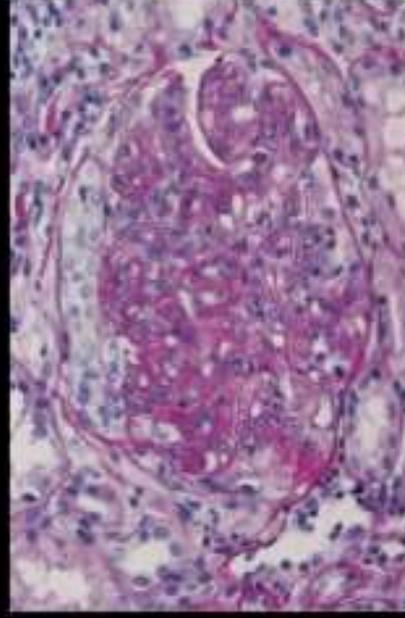
- Clase I Nefritis lúpica mínima mesangial
- Clase II Nefritis lúpica proliferativa mesangial
- Clase III Nefritis lúpica focal
- Clase IV Nefritis lúpica difusa: segmentaria (IV-S) o global (IV-G).
- Clase V Nefritis lúpica membranosa
- Clase VI Nefritis lúpica esclerosante avanzada



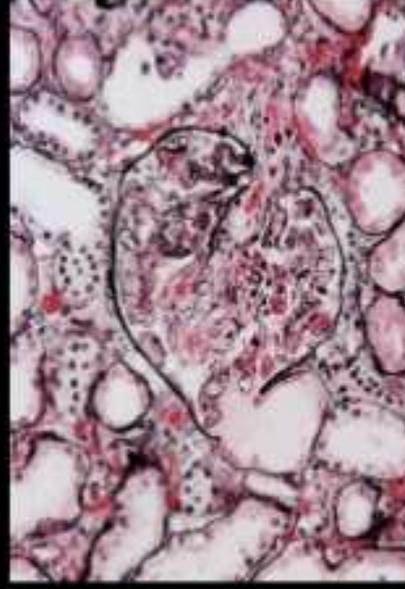
II



III



IV



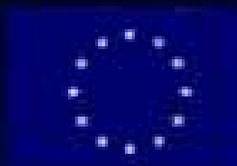
Microangiopatía
trombótica

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones basadas en la evidencia y opinión de expertos.

Aspecto	Recomendación	Fuerza de la recomendación
Definición de actividad	No se recomienda ninguna forma en especial de definición de actividad de la nefropatía lúpica. <u>Es importantes, sin embargo, establecer si la enfermedad renal está activa y pueden utilizarse cualquiera de las definiciones aceptadas en la literatura.</u>	D
Definición de remisión	El clearance de creatinina y/o la creatinina sérica y la proteinuria <u>deben ser utilizados para evaluar remisión de la nefritis lúpica.</u> El valor de corte de proteinuria para definir remisión queda librado a la decisión del médico tratante basado en sus conocimientos y experiencia.	D
Definición de brote o recaída	Para la definición de brote o recaída <u>deben utilizarse los hallazgos del sedimento urinario, valor de proteinuria y clearance de creatinina o creatinina sérica.</u> Los valores de corte de estos parámetros deberán ser elegidos por los médicos tratantes en base a sus conocimientos y experiencia.	D
Definición de respuesta al tratamiento	Los parámetros de funcionalidad renal para definir remisión <u>deben ser el clearance de creatinina y la creatinina sérica.</u> Los parámetros que se deben utilizar para definir respuesta al tratamiento son: <u>tasa de filtrado glomerular, proteinuria, tasa proteinuria/creatininuria, sedimento urinario.</u>	D

<p>Biopsia renal</p>	<p>Se recomienda efectuar la biopsia renal en aquellos pacientes en los que aparece alteración del sedimento urinario o caída del filtrado o proteinuria no explicable por otra causa.</p> <p>Se recomienda no realizar biopsia renal en pacientes con distasia hemorrágica, HTA severa descontrolada e imposibilidad del paciente para cooperar.</p> <p>La biopsia renal debe ser realizada bajo guía ecográfica por un Nefrólogo o Radiólogo entrenado, contando con la presencia de un patólogo.</p> <p>La biopsia renal debe evaluarse con microscopía óptica e inmunofluorescencia y, en el caso en que estas evaluaciones no sean concluyentes, debe realizarse microscopía electrónica.</p> <p><u>Deben informarse en la biopsia renal los índices de actividad y cronicidad.</u></p> <p><u>Se recomienda rebiopsiar en caso de recaída durante el tratamiento de mantenimiento y en caso de no respuesta al tratamiento de inducción de la remisión.</u></p> <p><u>No se recomienda realizar nueva biopsia en forma sistemática luego de los periodos de inducción o mantenimiento.</u></p>	<p>0</p>
<p>Definición de tratamiento de inducción-fracaso de la inducción</p>	<p>Se recomienda definir inducción como el periodo de terapéutica intensiva que tiene por objeto lograr una respuesta clínica significativa y sostenida en un paciente con enfermedad activa. Se recomienda definir fracaso a la inducción a la falta de respuesta a dicho tratamiento.</p>	<p>0</p>
<p>Tratamiento de inducción GN I-II</p>	<p><u>Se recomienda tratar la glomerulonefritis lúpica tipo I-II con medidas de acción (tratamiento de la hipertensión, etc.) y corticoides.</u></p>	<p>0</p>
<p>Tratamiento de inducción GN III-IV</p>	<p>El tratamiento de la GN III/IV debe ser individualizado, teniendo en cuenta la opinión del paciente.</p> <p><u>Se recomienda como tratamiento inicial la ciclofosfamida (CFM) EV, junto con corticoides, en dosis de 1,75-1g/m² pulso mensual x 6 o pulso de 5,00 mg cada 15 días x 6.</u></p> <p><u>En caso de mujer u hombre en edad fértil con deseos de concepción y GN III/IV, se prefiere el uso [de micofenolato 2-3 g/día o ciclofosfamida EV/500 mg cada 15 días x 6, junto con corticoides, antes que dosis más altas de ciclofosfamida EV]</u></p>	<p>0</p>

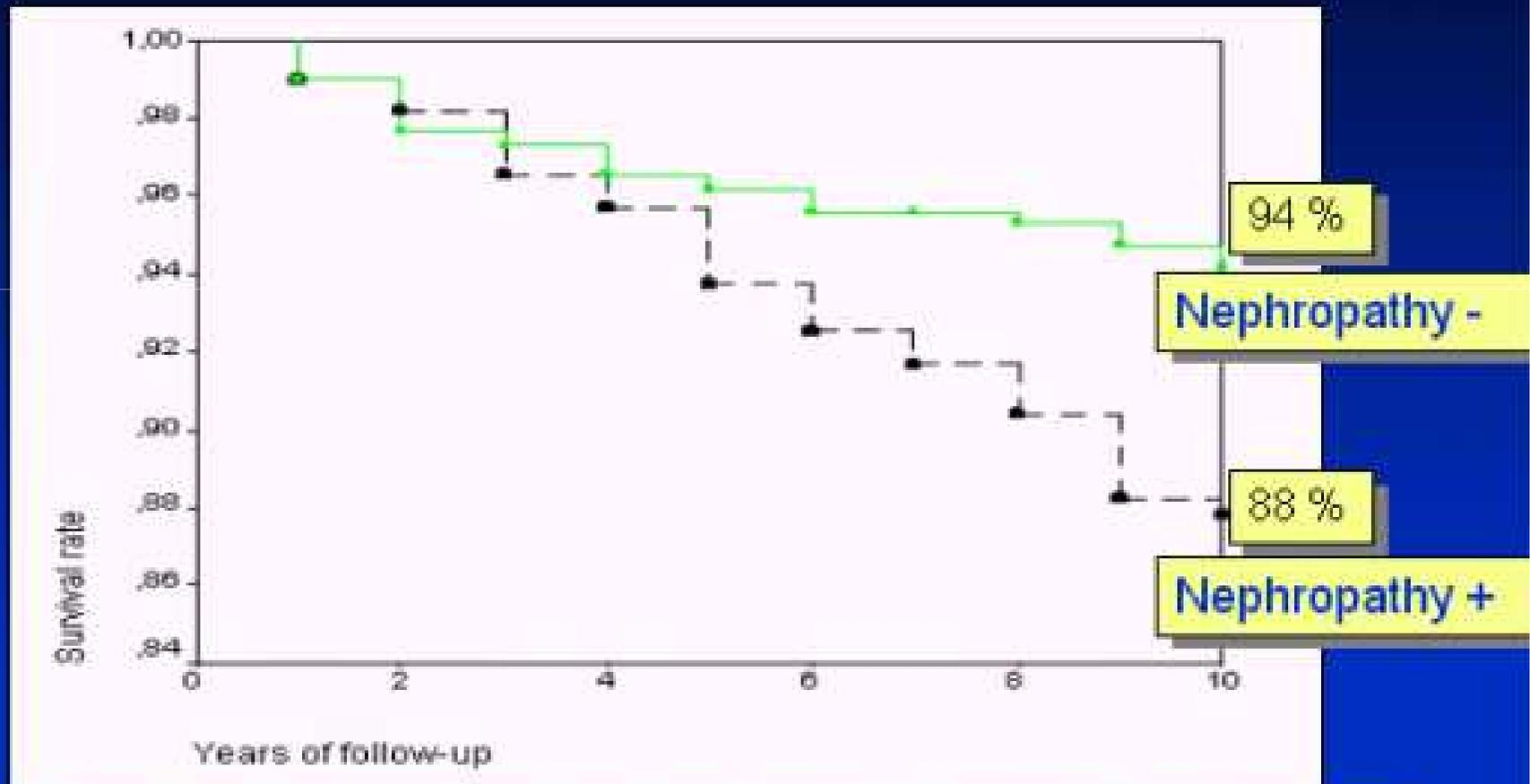
<p>Tratamiento de inducción EN VI</p> <p>Tratamiento de inducción EN V</p>	<p>D</p> <p>El tratamiento de la gonorrea tipo M queda Bando al médico, no efectuando este consenso ninguna recomendación especial.</p> <p>B</p> <p>La GN tipo V debe incluir el uso de esteroides a dosis de 1 mg/kg. <u>Se recomienda agregar uno de los siguientes fármacos inmunosupresores: Ciclofosfamida, Metotrexato o Carbamazepina.</u> El uso de Azatioprina es de utilidad ante la imposibilidad de utilizar los fármacos anteriormente citados.</p> <p>B</p> <p>Se recomienda el uso de corticoides (prednisona) en dosis desde 5 mg/d a 0.5 mg/kg/d asociados siempre a otro inmunosupresor. CFM, Metilil Micofenolato o Azatioprina. El consenso no recomienda un inmunosupresor sobre otro, pero se enfatiza que la terapia de mantenimiento con Azatioprina o Metilil Micofenolato, luego de inducción con CFM, es más segura que la terapia prolongada con CFM.</p> <p>No se recomienda el uso de Rituximab como terapia de mantenimiento.</p> <p><u>Se recomienda la administración de HLA: independientemente del grado de proteinuria, para disminuir la misma y retrasar la evolución al fallo renal terminal.</u> En casos refractarios, se recomienda el doble o triple bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), con un inhibidor de los receptores de angiotensina II y/o un antiataletrónico.</p> <p>Este consenso recomienda el uso de antiataletrónicos para el tratamiento de la nefropatía tímica.</p>
<p>Detección y tratamiento de la TBC latente</p>	<p>D</p> <p><u>Se recomienda la detección de tuberculosis latente a través de la intradermoreacción con derivado proteico purificado de M. Tuberculosis (PPD).</u></p> <p>En los pacientes con un test negativo, efectuar el refuerzo o efecto Booster a los 7-10 días de la primera (el resultado definitivo es el de la segunda prueba). Se recomienda la realización de tratamiento de la tuberculosis latente cuando la PPD sea mayor o igual a 5 mm.</p> <p>B</p> <p>En pacientes con NL, el consenso de expertos recomienda el embazazo después de al menos 6 meses de remisión de su nefropatía</p> <p>En pacientes con NL e insuficiencia renal crónica con niveles de creatinina >2 mg, el consenso de expertos no recomienda el embazazo.</p> <p>Se recomienda utilizar la definición de brote renal durante el embazazo por la presencia de sedimento urinario activo, un incremento de la proteinuria > a 2 g/24 hs si la proteinuria previa era <3,5 g/24 hs o un incremento del doble del valor basal si la proteinuria era > a 3,5 g/24 hs, y el aumento del 30% del valor basal de la creatinina sérica.</p> <p>El consenso de expertos recomienda como drogas para el tratamiento de NL en el embazazo a la hidralazina, nifedipina, calcioantagonistas, colchicina o tacrolimus.</p> <p><u>Las drogas que no deben utilizarse para el tratamiento de NL en embazazo son ciclofosfamida y metotrexato orales.</u></p>
<p>Nefrítis tímica y embazazo</p>	



EURO-LUPUS PROJECT

10-yr follow-up

SURVIVAL



« Euro-Lupus » Nephritis Trial

Adverse event	All patients (n = 89)	Patients taking high-dose IV CYC (n = 45)	Patients taking low-dose IV CYC (n = 44)
Death	2	0	2
End-stage renal disease	3	2	1
Doubling of serum creatinine level	4	1	3
Severe infection	15	10	5
Total no. of episodes	24	14	10
Type of severe infection			
Pneumonia	7	4	3
Other bacterial infection	6	5	1
Cytomegalovirus	4	3	1
Herpes zoster	7	5	2
Other infection	12	7	5
Total no. of episodes	20	10	10
Type of other infection			
Mucocutaneous	9	5	4
Lower urinary tract	7	2	5
Upper respiratory tract	3	2	1
Ear, nose, and throat	1	1	0
Hematologic toxicity			
Leukopenia ($\leq 4,000/\mu\text{l}$)	10	5†	5†
Toxic anemia	1	0	1‡
Bone marrow aplasia	1	0	1‡
Gestadal toxicity			
Menopause	4	2§	2¶
Transient amenorrhea	2	1	1

« Euro-Lupus » Maintain Nephritis Trial

Biopsia renal



Ciclofosfamida 500 mg cada 2 semanas



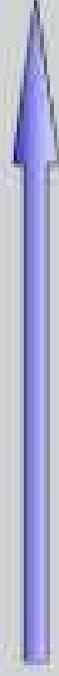
Azatioprina



Ciclofosfamida 500 mg cada 2 semanas



MMF



0 4 8 12 16 20 32 44 135

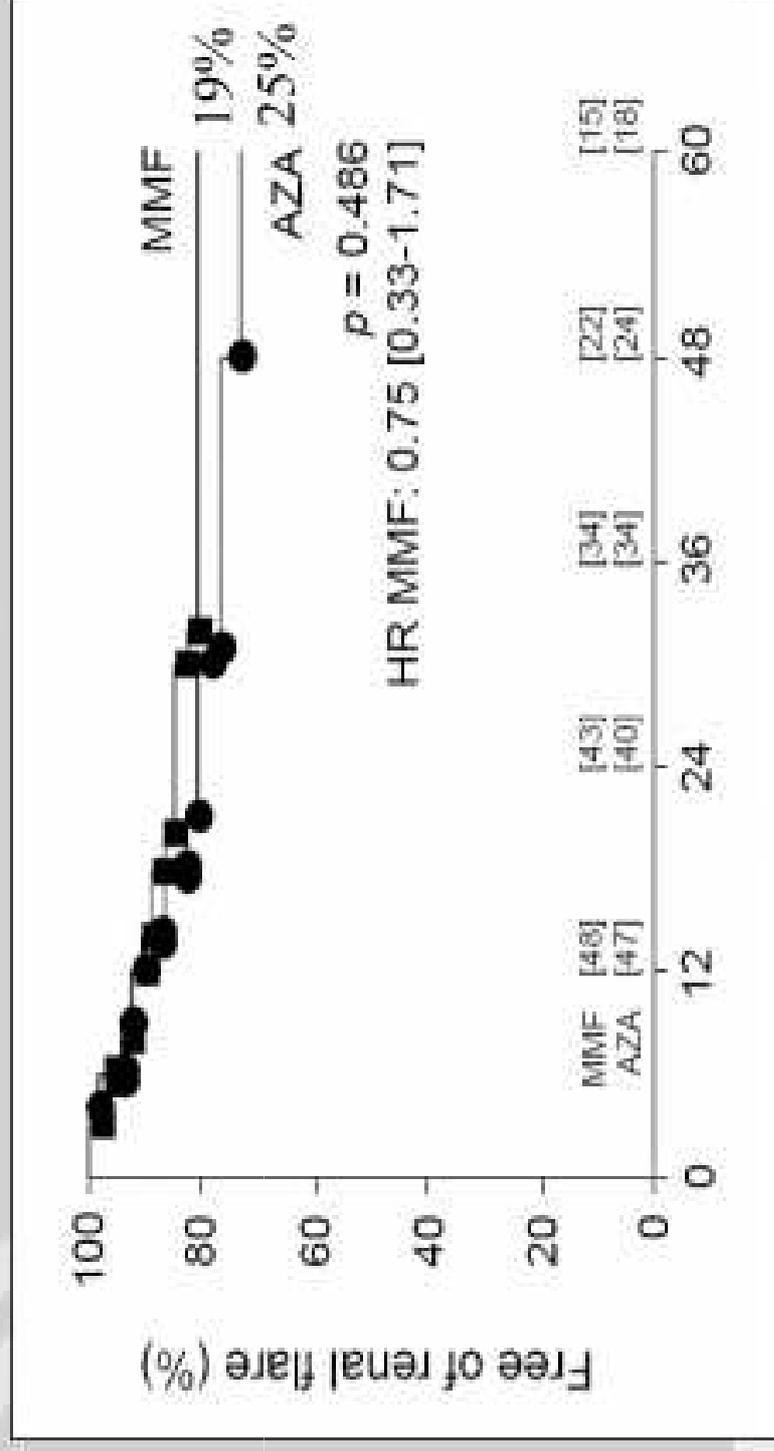


Metilprednisolona ev 750 mg x 3

Semanas

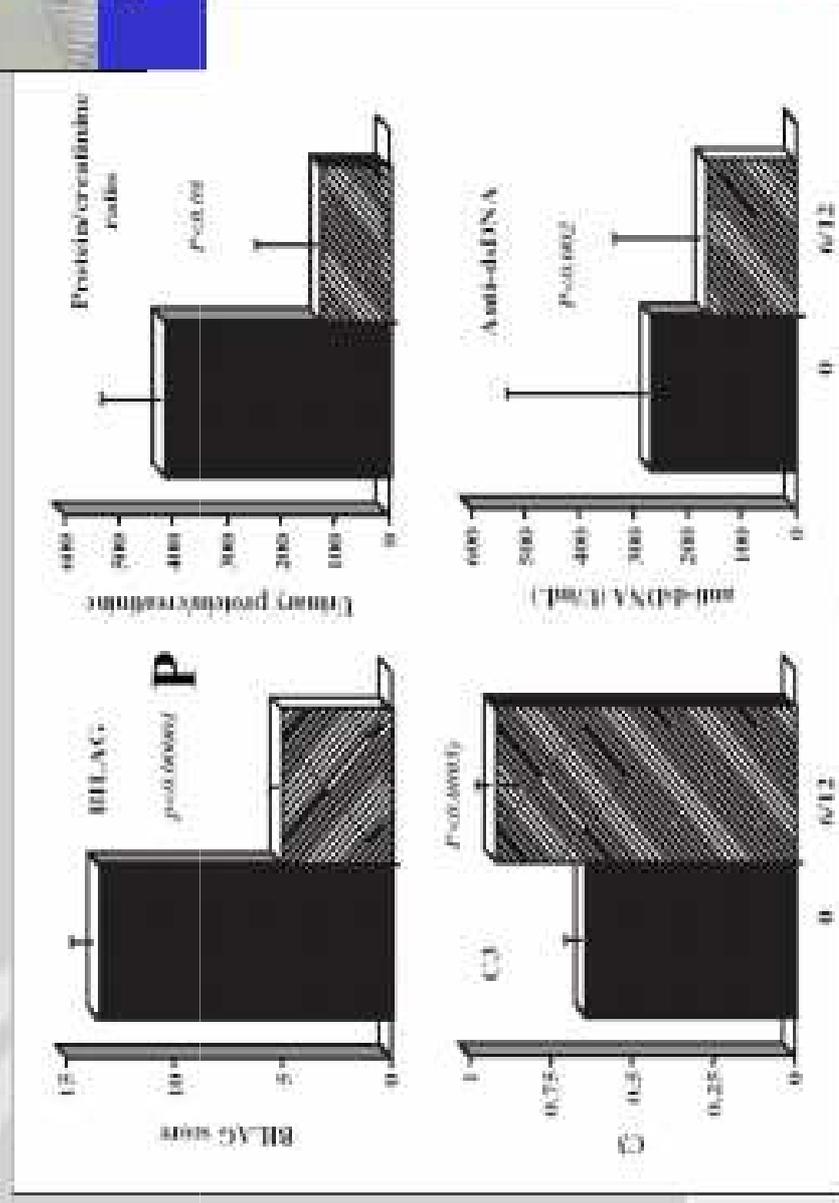
Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial

Frédéric A Houssiau,¹ David D' Cruz,² Shirish Sangale,² Philippe Remy,² Carlos Vasconcelos,⁴ Radmila Petrovic,⁵ Christoph Fiehn,⁶ Enrique de Ramon Garrido,⁷ Inge-Magrethe Gilboe,⁸ Maria Tektouidou,⁹ Daniel Blockmans,¹⁰ Isabelle Ravelingien,¹¹ Véronique le Guem,¹² Geneviève Depresseux,¹ Loïc Guillevin,¹² Ricard Cervera,¹³ the MAINTAIN Nephritis Trial Group



B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients

M. J. Leandro, G. Cambridge, J. C. Edwards, M. R. Ehrenstein and D. A. Isenberg



EXPLORER

Statement From the Lupus Foundation of America Regarding the Release of Top-Line Results From a Study of Rituxan for the Treatment of Lupus

Ads by Google

"I cured my acid reflux"

2 simple grocery items work miracle drug companies fear this cure...
www.RituxofRemedy.com

"I cured my painful UTI"

Here's my urinary tract infection home cure that works in 12 hours...
AnySUTcure.com

WASHINGTON, April 29, 2008 (PRNewswire-USNewswire) –Preliminary results were released today from a late-stage clinical trial of Rituxan (rituximab) for the treatment of lupus. The study did not meet its primary or secondary endpoints of clinically reducing the severity of SLE (systemic lupus erythematosus) in people with moderate disease.

CLÍNICA
HOSPITAL UNIVERSITARI

LUNAR

BIOTECH, LUPUS, AUTOIMMUNE

Biogen Idec, Genentech's Rituxan Fails in Pivotal Study of Lupus of Kidneys

Luke Timmerman 3/11/09

Rituxan, the hit lymphoma drug from Genentech and Biogen Idec, has failed in yet another bid to expand into treating other diseases. The drug fell short of reaching the main goal in a final-stage study of 144 patients with lupus nephritis, an inflammatory disease of the kidneys.

The study, called Lunar, showed that patients who got a combination of immune-suppressing drugs in addition to rituximab (Rituxan) didn't do significantly better than those who got a placebo, Genentech said today in a statement. No new or unexpected safety issues popped up, the company said.

CLÍNICA
HOSPITAL UNIVERSITARI



- **MANEJO DEL LES**

Consideraciones generales

Elección de tratamiento:

- Órgano afectado y severidad del compromiso
- Distinguir actividad de daño crónico
- Descartar infecciones
- Condiciones asociadas
 - Ateromatosis prematura
 - Trombofilia
- Complicaciones eventuales de la terapéutica

Consideraciones generales

- Educación del paciente
- Exposición solar
- Suplementación de Vitamina D
- Control de comorbilidades

Treatment of Lupus

mild

- No treatment (sun blocks, etc...)

- NSAIDs

- Antimalarials

- Corticosteroids

- Azathioprine / Methotrexate / Cyclosporin

- Cyclophosphamide / Mycophenolate

- Experimental: Rituximab; IVIg; Abatacept

severe

Belimumab (Benlysta)

Thalidomide & skin lupus

Cuadrado MJ, et al. Am J Med. 2005; 118: 246-50.



Before

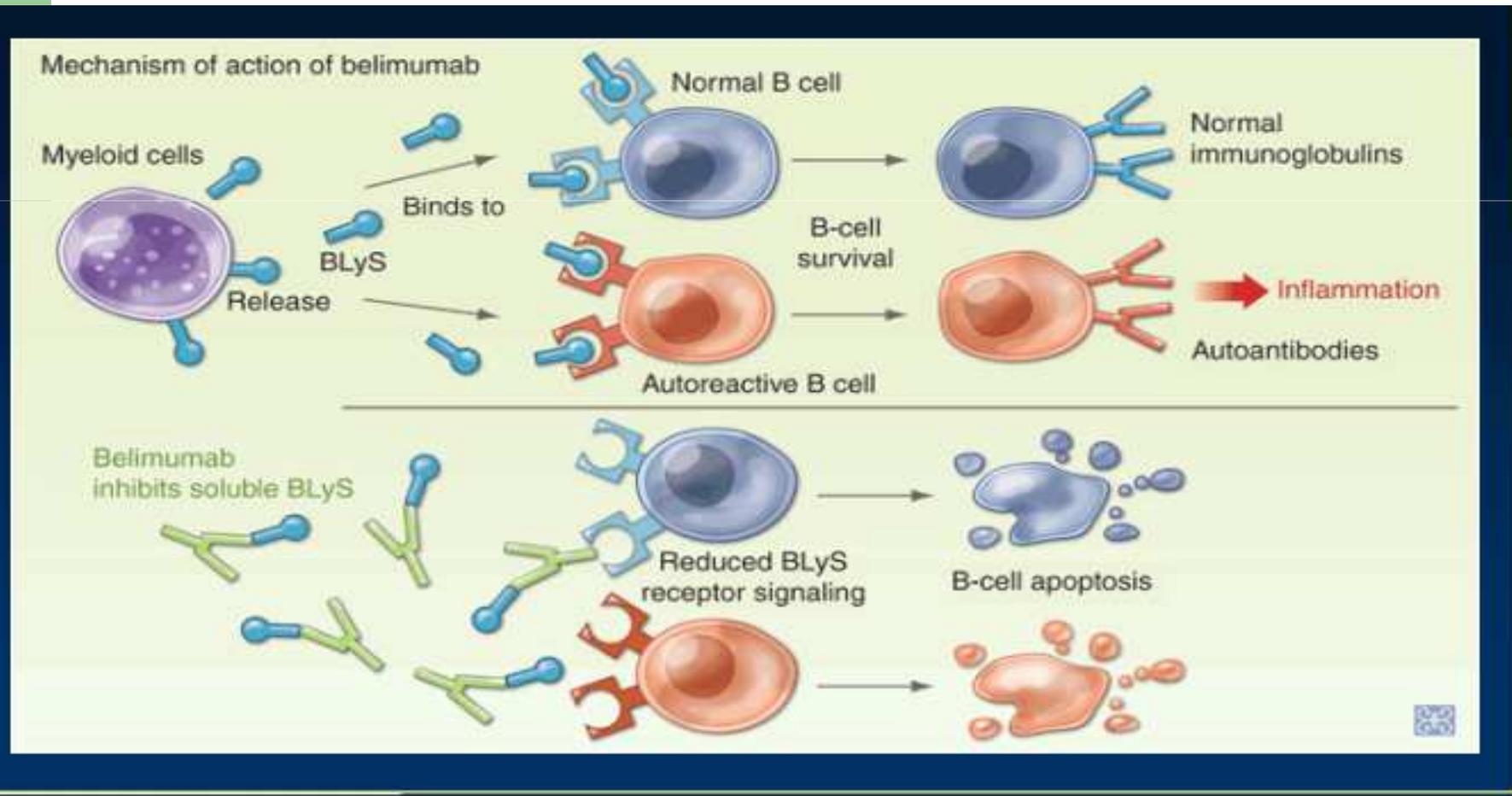


1 month later

Belimumab in SLE: general indications

1. SLE patients with confirmed ANA positivity, preferably with high titers of anti-dsDNA antibodies and/or hypocomplementemia.
2. No response to standard therapy including antimalarials, prednisone and at least one oral immunosuppressive agent.
3. Need of maintenance therapy with prednisone over 7.5 mg/day, in spite of receiving antimalarial and immunosuppressive agent.
4. Inability to use immunosuppressive agents due to side effects.

TRATAMIENTO ANTI BLYS



TRATAMIENTO DE NEFROPATIA LUPICA EN EMBARAZO

Nefritis lúpica y embarazo	<p>En pacientes con NL, el consenso de expertos <u>recomienda el embarazo después de al menos 6 meses de remisión de su nefropatía</u></p> <p><u>En pacientes con NL o insuficiencia renal crónica con niveles de creatinina >2 mg, el consenso de expertos no recomienda el embarazo.</u></p> <p><u>Se recomienda utilizar la definición de brote renal durante el embarazo por la presencia de sedimento urinario activo, un incremento de la proteinuria > a 2 g/24 hs si la proteinuria previa era < a 3,5 g/24 hs o un incremento del doble del valor basal si la proteinuria era > a 3,5 g/24 hs, y el aumento del 30% del valor basal de la creatinina sérica.</u></p> <p><u>El consenso de expertos recomienda como drogas para el tratamiento de NL en el embarazo a la hidroxicloroquina, corticoides, azatioprina, ciclosporina o tacrolimus.</u></p> <p><u>Las drogas que no deben utilizarse para el tratamiento de NL en embarazo son ciclofosfamida y metotrexato oral.</u></p>	E
----------------------------	--	---



ESO ES TODO....MUCHAS GRACIAS

