



LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

CLINICA DE
HIGADO

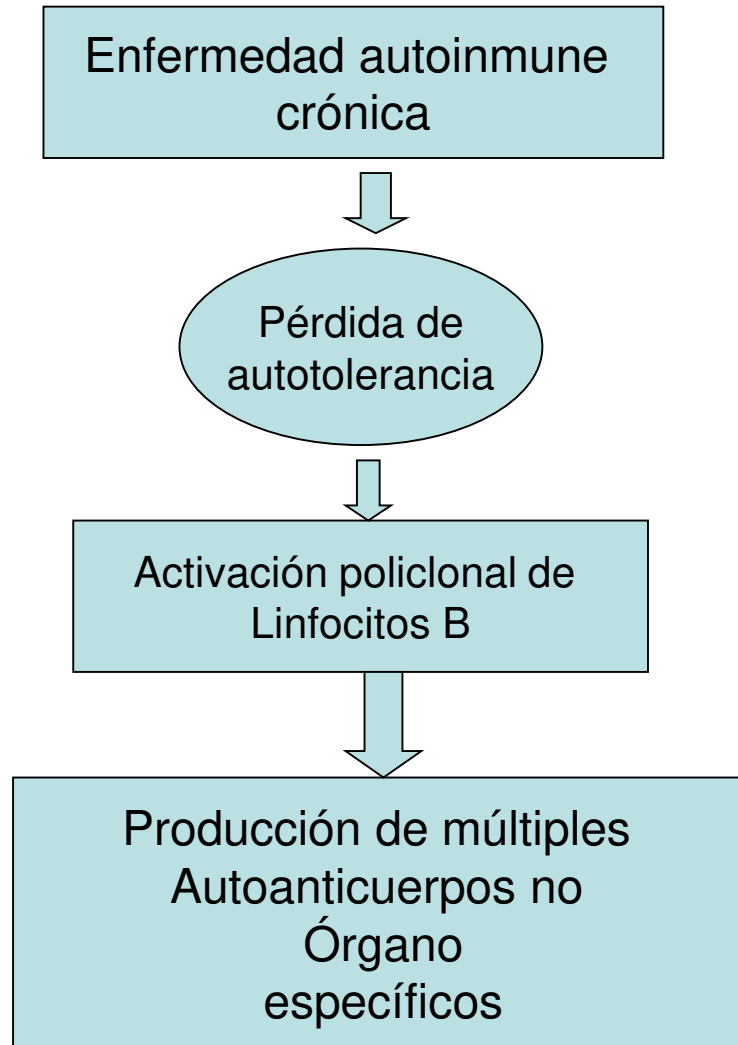
Dra. Judith Carrió

7 de septiembre de 2021

Caso:1

- Mujer de 47 años
- En 2004 poliartralgias, con eventos de artritis autolimitada, pleuritis con mínimo derrame que mejoró con corticoides.
- Laboratorio: Hemograma anemia normocítica normocrómica, Leucopenia GB 2500 mm³ , VSG 31 mm 1° hora,

Lupus eritematoso sistémico



Lupus eritematoso sistémico

Criterios de clasificación revisados 1982

Eritema malar	Eritema fijo respeta pliegues naolabiales
Eritema discoide	Parches eritematosos, cicatrices atróficas
Fotosensibilidad	
Úlceras orales	No dolorosas
Artritis	No erosiva, dolorosa
Serositis	Pleuritis- pericarditis
Enfermedad Renal	Proteinuria persistente >0,5 g día Cilindros celulares: de hemoglobina, glóbulos rojos, granulares, tubulares o mixtos
Alteraciones neurológicas	Convulsiones- psicosis
Alteraciones Hematológicas	Anémia hemolítica-leucopenia-linfopenia-trombocitopenia
Alteraciones inmunológicas	Cél LE- anti-ADN- ,anti Sm
Anticuerpos antinucleares	ANA +

Es probable el diagnóstico si 4 o más de los 11 criterios están presentes, en forma seriada o simultánea

Lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones generales

- Fiebre (41-86%): por actividad de la enfermedad- infecciosa
- Astenia – decaimiento
- Anorexia- pérdida de peso (31-71%)
- Artralgias
- Mialgias (10%)
- Alopecia
- Fenómeno de Raynaud (30%)

Caso:1

- FAN Hep2 neg, latex FR neg Rosse Ragan neg, Anti Sm neg, anti DNA neg
- En 2005 poliartralgias con artritis autolimitada no erosiva en manos, caderas, pies, tobillos y rodillas, neuralgia del trigémino lado der.
- En julio 2005 dolor precordial agudo , internación UC, pericarditis sin derrame, mejoró nuevamente con AINES. Nuevo laboratorio con anticuerpos negativos incluyendo anti cardiolipinas IgM 2, IgG5, anti beta 2 neg anticoagulante lúpico neg.
- En oct 2006 diagnóstico de cáncer de mama, cuadrantectomía sin vaciamiento axilar no requirió radio ni quimioterapia
- Raynaud, livedo reticularis.
- En abril 2007 edema con cambio en la temperatura color de miembro inferior izquierdo, ecodoppler : trombosis completa de la safena interna en tercio superior- medio de muslo e infrapatelar.
- Inicia anticoagulación

- Pleuritis
- Poliartralgias
- Pericarditis
- Trombosis miembros inferiores

- Se solicita lab :
 - antibeta2 glicoproteína 1 IgG+ 35
 - Antibeta
 - anticoagulante lúpico negativo,
 - anticardiolipinas negativo
 - FAN Hep2 positivo 1-320 homogéneo
 - Anti Sm negativo
 - Anti DNA negatvo
 - Anti RNP negativo

Lupus Eritematoso sistémico

Manifestaciones mucocutáneas (55-85%)

Lupus eritematoso sistémico	<p>Específicas</p> <p>Intermedias</p> <p>Inespecíficas</p>	<p>Eritema malar</p> <p>Eritema discoide</p> <p>Fotosensibilidad</p> <p>Úlceras orales</p> <p>Paniculitis lúpica-Urticaria papulosa</p> <p>Alopecia</p> <p>Livedo reticularis (telangiectasias)</p> <p>Raynaud, gangrena, tromboflebitis, púrpura</p>
Lupus eritematoso Crónico		<p>Discoide fijo</p> <p>Discoide diseminado</p> <p>Lupus migrans</p> <p>Lupus profundo (paniculitis lúpica)</p>
Lupus eritematoso Cutáneo subagudo		<p>Papuloescamoso</p> <p>Anular policíclico</p> <p>Mixto</p>



Úlceras vasculíticas



Vasculitis cutánea



Caso: 2

- Paciente de 24 años
- MC: edemas en ambos miembros inferiores progresivos fijos desde hace 2 meses con edema en dorso de manos y bipalpebral matinal
- Fotosensibilidad desde 6 meses previos a la consulta
- Eventos de Raynaud en manos y pies con el frío de 1 año de evolución
- Orina espumosa
- Remitida por Clínica Médica por FAN Hep2 +, proteinuria 3,1 gr/l en 24hs
- Ex físico: edemas MI, TA: 170-100mmHg, palidez cutáneo-mucosa

Diagnóstico: Lupus renal

- Orina completa
- Creatinina
- Uremia
- Clearance de creatinina
- Proteinuria de 24 hs
- Anti DNA nativo
- Anti Sm

Lupus Eritematoso sistémico

Manifestaciones renales (31-65%)

- Más frecuente en mestizos (53%) y afroamericanos(51%)
- Inicio: insidioso (más frec) o abrupto
- Signos clínicos: nicturia
- Ex complementarios:
 - Ecografía: tamaño renal útil para estimar la duración de la insuficiencia renal y decidir la biopsia
 - Elevación de Ac anti DNA nativo
 - Disminución del complemento (C3- C4- CH50) → **Actividad**
 - **Hematuria**
 - **Proteinuria**
 - **BIOPSIA RENAL**

Lupus Eritematoso sistémico

BIOPSIA renal

Indicaciones	Contraindicaciones
Clasificación morfológica y de índices de actividad/cronicidad	Insuficiencia renal grave
Documentación de daño renal irreversible que puede requerir modificación de la terapéutica	Riñon único
Diferenciación de nefritis lúpica de otras complicaciones (infecciones, medicamentos, etc)	Prolongación de tiempos de coagulación
Previa decisión de embarazo	HTA no controlada

Repetición de la biopsia renal
-Falta de respuesta al tratamiento

Lupus Eritematoso sistémico

Característica de los diferentes tipos de nefritis lúpica

<u>Variable</u>	<u>Mesangial</u>	<u>Proliferativa focal</u>	<u>Proliferativa difusa</u>	<u>Membranosa</u>
Incidencia	10-20%	10-20%	40-60%	10-20%
Presentación clínica	Generalmente Asintomática	Proteinuria y hematuria casi todos Raro HTA, SN, IR	Proteinuria y hematuria todos Frecuentemente HTA, SN e IR	Proteinuria en todos SN50-90% Hematuria macrosc tardía A veces HTA, IR
Pronóstico renal	Excelente Puede evolucionar a proliferativa	No IR Puede evolucionar a difusa	Sin tratamiento, progresión a IR en 2-4-años	Progresión lenta a IR si persiste el SN
Mortalidad a 5 años	-	10%	50%	10%
Hallazgos serológicos	AAN(+) Anti- DNAn (-/+) C3, C4 (N o ↑)	AAN(+) Anti-DNA n (+) C3- C4 (N o ↓)	AAN(+) Anti-DNA n (++) C3- C4 (↓)	AAN(+) Anti-DNA n (-/+) C3- C4 (N o ↑)

SN: síndrome nefrótico, IR: insuficiencia renal

Caso:2

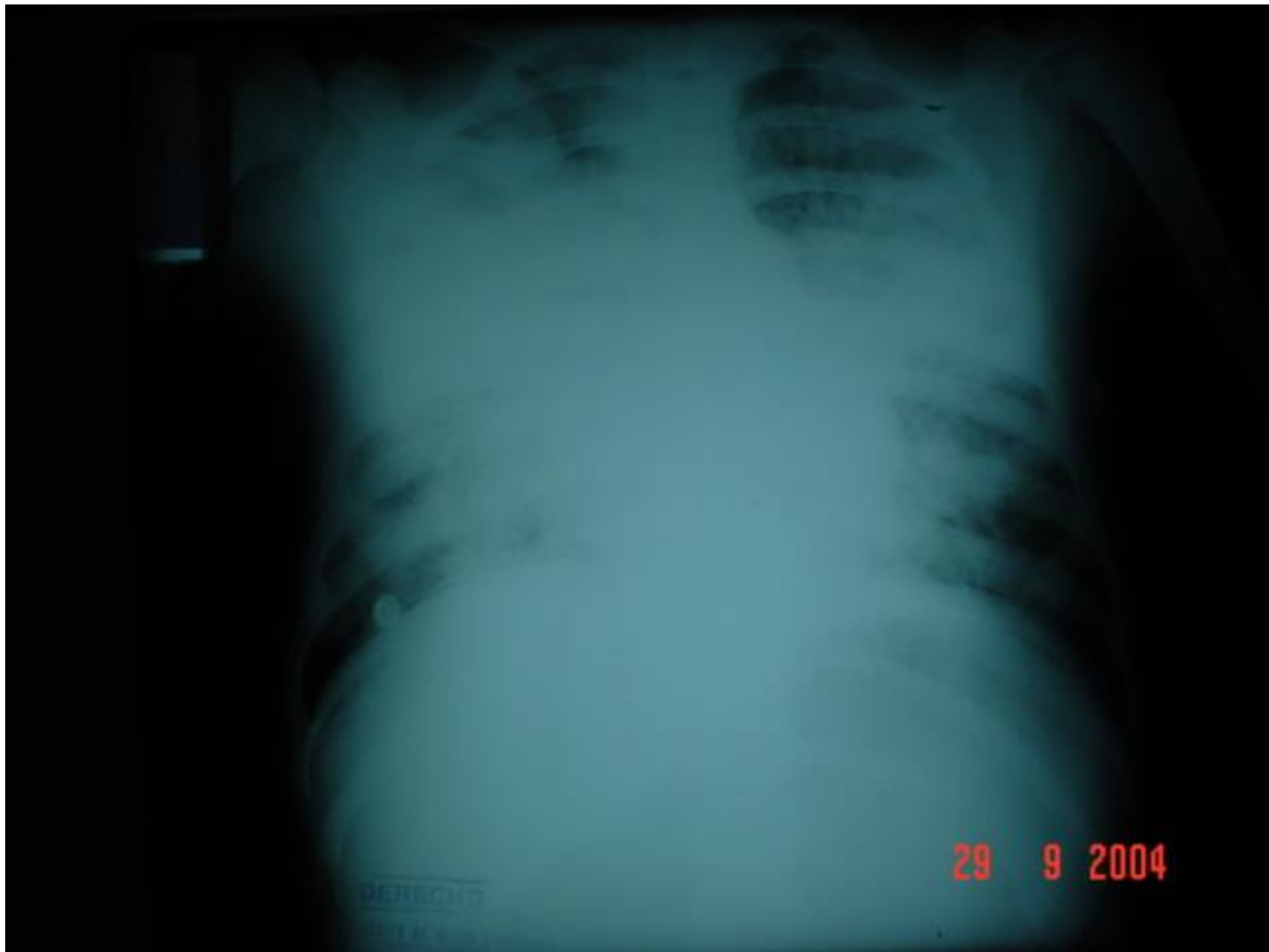
Resultados

- FAN Hep2 + 1-640 homogéneo-moteado
- Anti DNA n + 1-320
- Anemia N/N
- Albúmina 2,2 gr
- Creatinina: 1.9 gr/l
- Clearance de creatinina: 45%
- Orina completa: cilindros hemáticos
- Proteinuria de 24 hs: 3.5 gr/l
- **Lupus renal: Biopsia: Proliferativa difusa**
- **Conducta terapéutica: debe ser agresiva siempre**

Caso 3:

- Paciente varón de 19 años de edad
- Antecedente de LES diagnosticado a los 15 años
 - Leucopenia con linfopenia
 - Anemia hemolítica
 - FAN Hep2 + 1-1280 patrón mixto
 - Poliartritis manos autolimitadas
 - Raynaud- Livedo reticularis
 - Fotosensibilidad
 - Pleuritis con pericarditis
 - *Tratamiento inmunosupresores combinados y corticoides*
- Disnea progresiva de 48 hs de evolución, fiebre, síndrome confusional agudo, mal estado general, cianosis, tos, hipoxemia y hemóptisis.





Lupus Eritematoso sistémico

Manifestaciones pulmonares

Entidad	Pronóstico
Pleiritis	Benigno
Neumonitis lúpica AGUDA CRÓNICA	Benigno Grave (rápidamente progresiva) Grave (fibrosis intersticial)
Neumonía intersticial linfocítica	Benigno
Alteración diagramática	Benigno
Tromboembolismo pulmonar	Grave
Hipertensión pulmonar	Grave
Hemorragia pulmonar	Muy grave- urgencia

Lupus Eritematoso sistémico

Manifestaciones pulmonares URGENCIAS

- ***Neumonitis lúpica aguda:***
 - Simil neumonía: disnea, tos, fiebre, hipoxemia, cianosis, dolor pleurítico, rara vez hemóptisis.
 - Rx. TÓRAX: infiltrados alveolares bilaterales con frecuencia con derrame pleural
 - Curso evolutivo rápidamente progresivo a insuficiencia respiratoria
 - URGENCIA REUMATOLÓGICA
 - Tratamiento inmunosupresor agresivo

- ***Hemorragia pulmonar:***
 - Proceso catastrófico
 - Disnea, hemoptisis, infiltrados pulmonares y reducción brusca del hematocrito
 - Es obligatorio la búsqueda macrófagos cargados de hemosiderina en el esputo o en el líquido de lavado broncoalveolar
 - La crisis hemorrágica se puede desencadenar por una complicación infecciosa
 - Es una **complicación muy grave**, evoluciona rápidamente a insuficiencia respiratoria y muerte
 - Tasa mortalidad 50-90%

Caso: 4

- Paciente varón que comenzó a los 50 años con poliartritis migratorias en manos (IFP-MCF), muñecas y rodillas de 30 días de evolución con resolución completa y sin secuela
- Interpretado como AR medicado con DMAR + corticoides
- 4 meses después derrame pleural que requirió internación y punción (exudado) medicado con corticoides dosis altas, biológicas anti-TNF (etanercept)
- Luego de 4 meses herpes zoster en tronco con sobreinfección de las lesiones
- 1 mes después mononucleosis infecciosa con hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, fiebre, pérdida de peso 10 kg en 1 mes, pancitopenia, poliserositis con compromiso abdominal y pulmonar

Caso: 4

- Internación
- Suspensión de anti-TNF
- Dosis bajas de corticoides
- 3 meses después disnea progresiva y dolor precordial
- Nueva internación . Rx evidencia derrame pleural bibasal moderado
- Ecocardiograma: derrame pericárdico con taponamiento
- Drenaje de líquido pericárdico.

Caso:4

- Lab: FAN Hep2 + 1-640 homogéneo
 - anti Sm+
 - VSG 85mm1° hora
 - PCR 12
 - Anticardiolipinas IgM 5 IgG 6
 - Anticoagulante lúpico negativo

Caso:4

- **Diagnóstico de LES**
- Se inicia meprednisona 1 mg / kg
- Hidroxicloroquina 400 mg /día
- Mofetilmicofenolato 1000 mg/ día

Lupus Eritematoso sistémico

Manifestaciones cardiovasculares

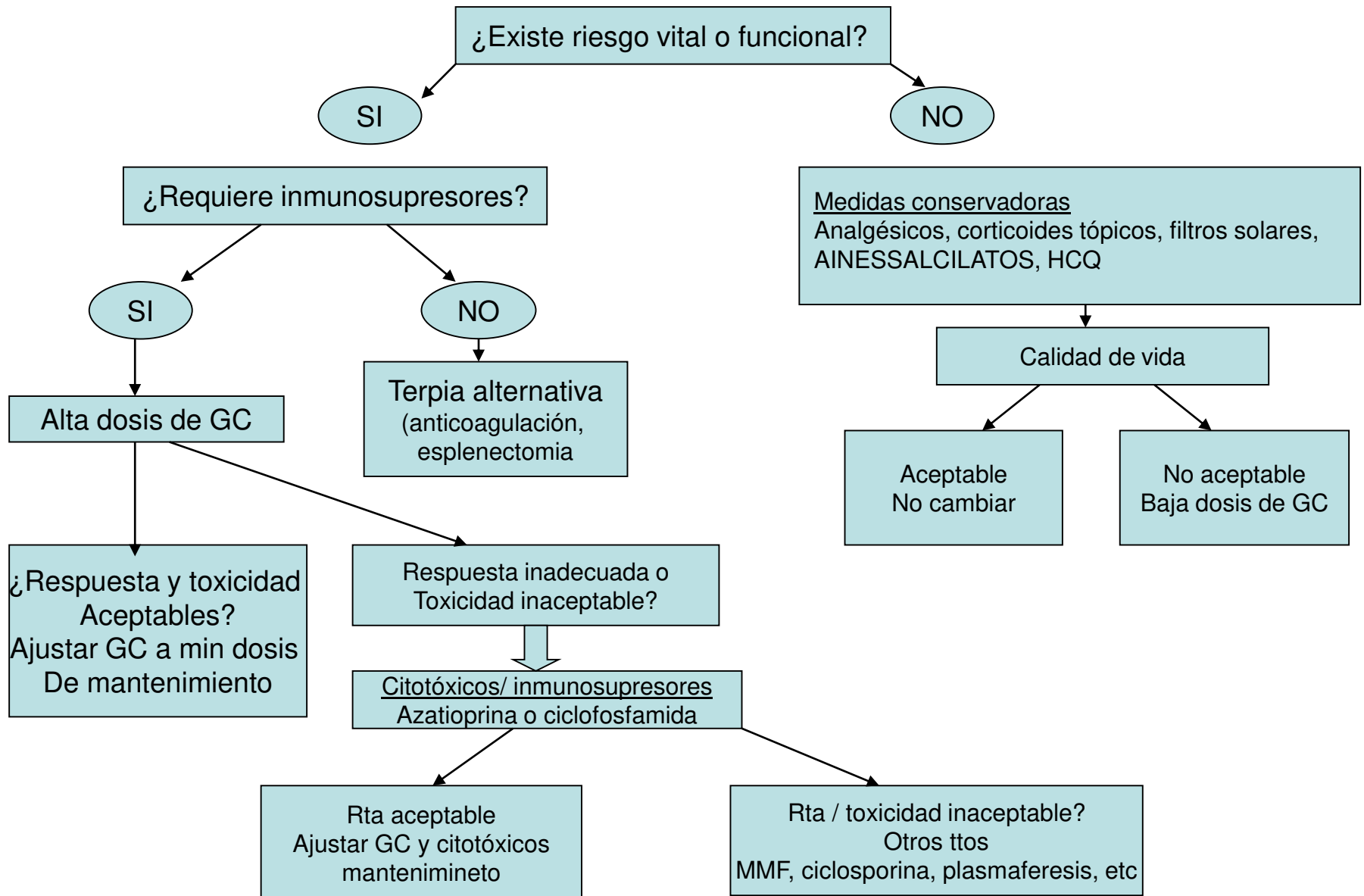
<u>Localización</u>	<u>Cuadro clínico</u>
Pericardio	<ul style="list-style-type: none">•Pericarditis•Taponamiento cardíaco•Pericarditis constrictiva
Miocardio	<ul style="list-style-type: none">•Miocarditis•Miocardiopatía secundaria
Endocardio	<ul style="list-style-type: none">•Endocarditis de Libman-Sacks•Daño valvular•Prolapso de válvula mitral
Arterias coronarias	<ul style="list-style-type: none">•Arteriosclerosis precoz•Vasculitis•Anticuerpos antifosfolípido•Embolización por endocarditis
Arritmias cardíacas	<ul style="list-style-type: none">•FA- Aleteo auricular•Extrasístoles ventriculares•Bloqueo auriculoventricular de 1° grado•Bloqueo A-V completo (congénito-adquirido)

Lupus Eritematoso sistémico

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Trastornos cerebrales no focales (30-66%)	<ul style="list-style-type: none">• Psicosis- Neurosis• Alteraciones afectivas• Disfunción cognitiva
Convulsiones (15- 35%)	<ul style="list-style-type: none">• Gran mal- Petit mal• Focales- Lóbulo temporal
Trastornos focales (10-35%)	<ul style="list-style-type: none">• Mielitis transversa- ACV• Defectos visuales• Neuritis óptica- Nistagmo-Oftalmoplejías• Neuralgia del trigémino• Parálisis facial uni o bilateral• Sordera neural, acúfenos, vértigo
Neuropatías periféricas (5%)	<ul style="list-style-type: none">• En media o en guante• Guillian- Barré• Mononeuritis múltiple
Trastornos de movimiento (5%)	Atetosis- Corea- Parkinson- Infarto cerebeloso
Misceláneas	<ul style="list-style-type: none">• Jaquecas• Meningitis aséptica• Esclerosis múltiple• Miastenia gravis

Decisiones terapéuticas iniciales



Caso:5

- Paciente de sexo masculino de 16 años
- Antecedente: internación en 2003 por artritis de tobillo y un pie con lesiones purpúricas biopsia con diag vasculitis leucocitoclastica. Las lesiones desaparecieron con ácido acetilsalicílico y reposo
- En 2005 livedo reticularis en pies con artritis y dolor en MTF 2°y 3° der, artritis IFP de 3° dedo pie der se planteo
- Diagnóstico probable:
 - colagenopatía/Enf no diferenciada del tejido conectivo
 - AR de reciente cominezo??
 - SAF??
- Laboratorio: todo N, anticardiolipinas IgG10 , IgM 7

Caso:5

- El 30/marzo/06 ARTRITIS DE RODILLA derecha hace 4 días, sin fiebre ni trauma previo. ex físico monoartritis.
- IM 75 c 12 hs. hielo local valva. control 5 días.
- Laboratorio: PCR 0,3 , Cl 98, K 4,3, Na 136, latex 3,5 alb ,4,00 gammaglobulina 1,15, Rosse Ragan neg. Glóbulos blancos 5570mm³ N:42,7 / L:43 hto 41,8% Hb 14,6 VSG 7mm 1° hora plaquetas 153000 mm³, orina N , gluc 90 , uremia 31 , uricemia 3,4.

- En noviembre de 2007 tos seca con disnea de 25 días de evolución. Derivado a guardia por taquicardia sinusal y taquipnea,
- Rx tórax normal
- ECG: patrón típico de TEP
- Ecocardiograma: sobrecarga cardiaca derecha, hipertensión arterial pulmonar
- Se inicia anticoagulación
- Centellograma ventilación- perfusión
- TAC multislice: presencia de trombos nuevos y viejos con amputación de arterias pulmonares múltiples

Caso: 5

- Laboratorio:Hematocrito 40,1%,
- hemoglobina 13,9,
- Glóbulos blancos 8580mm³ , Neu 50% - Linf 28%
- VSG 2 mm en 1 hora
- Plaquetas:274000mm³
- Creatinina 0,97
- Urema 26
- FAN Hep2 NEGATIVO
- ANCAc Negativo
- ANCA p Negativo.
- **Anticardiolipinas IgG 22 , IgM 10**
- **Anti beta2 glicoproteína 1 IgG 28 , IgM 19**
- Antiprotrombina negativo
- **Anticoagulante lúpico ++.**

Síndrome Antifosfolípido(Síndrome de Hughes)

Criterios de clasificación (SAPPORO)

- **Clínicos:**
 - Trombosis vascular
 - Morbilidad durante el embarazo
 - Una ó más muertes fetales (>10 semanas)
 - Uno ó más partos prematuros, >34 semanas (eclampsia, preeclampsia, insuficiencia placentaria)
- **Laboratorio:**
 - Anticardiolipinas aCL (IgG o IgM) niveles medios o altos, ≥ 2 tomas con 6 semanas de diferencia, medidos mediante ELISA estandarizados para anticuerpos aCL dependientes de $\beta 2$ -glicoproteína($\beta 2$ GP-I)
 - Anticoagulante lúpico, 2 veces con 6 semanas de diferencia

Definido: un criterio clínico y uno de laboratorio

Síndrome Antifosfolípido

- **Secundario**: LES
- **Primario**: mismas manifestaciones clínicas que el secundario
- Ausencia
 - Manifestaciones LES
 - AAN, anti ADN
 - linfopenia
- Para el diagnóstico esperar 3 años

Síndrome Antifosfolípido

- Anti cardiolipinas IgG, IgM, IgA
- Anticoagulante lúpico (no en paciente con heparina)
- Anti β 2GP-I IGM, IGG

Manifestaciones clínicas asociadas a Anticuerpos Antifosfolípidos

Manifestaciones clínicas	Alarcón Segovia et al (N:667) %	Cervera et al (N:1000) %
Trombosis venosa	11	32
Trombocitopenia	20	22
Pérdida fetal repetida	17	8,3
Oclusiones arteriales	3	15
Úlceras en piernas	3	4
Lívedo reticularis	30	24
Mleitis transversa	1	0,4
Hipertensión arterial pulmonar	2	-
Anemia hemolítica	9	10

Comparación de las características clínicas en pacientes con Síndrome Antifosfolípidos PRIMARIO ó SECUNDARIO a LES

Manifestaciones Clínicas	SAF primario	SAF secundario	p
Oclusión arterial	18/41 (44%)	13/101 (13%)	0,001
Anemia hemolítica	5/44 (12%)	28/101 (28%)	0,01
Pérdida fetal repetida	20/25 (80%)	23/50 (46%)	<0,01
Lívedo reticularis	14/44 (32%)	73/101 (72%)	<0,0001
Trombocitopenia	13/45 (28%)	53/101 (53%)	0,01
Valvulopatía cardíaca	19/58 (37%)	29/56 (63%)	0,005
Neutropenia	0	6/56 (11%)	<0,05

Vianna et al. Am J Med 1994;96:3
 Cardiel et al Rev Mex Reumatol 1992:4

SAF: causas no autoinmunes de resultados positivos

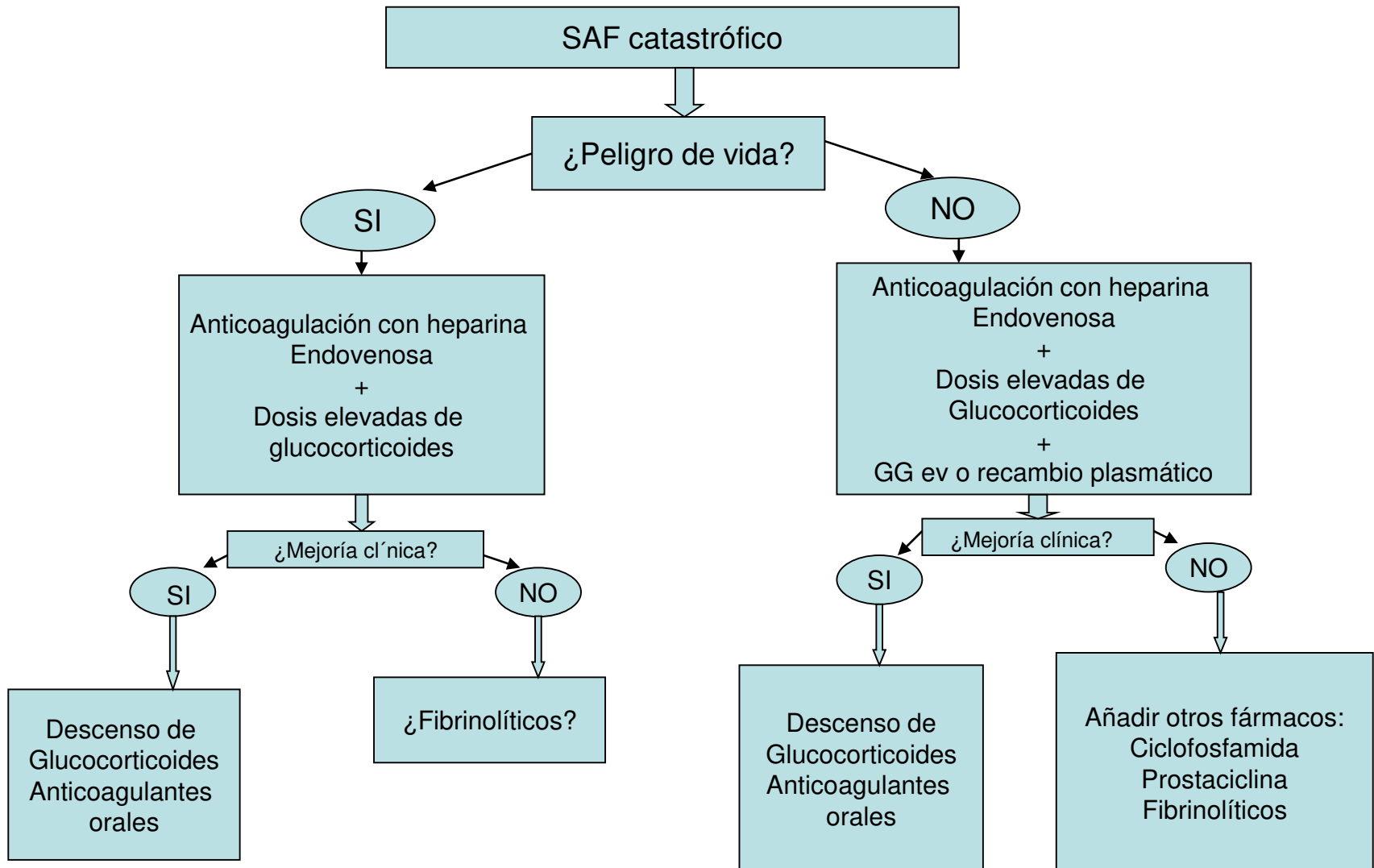
Tipo de prueba	Tipo de anticuerpos	causas
ELISA	Independientes de β 2GP-I Dependientes de β 2GP-I	Infección: sífilis, enfermedad de Lyme, HIV, leptospirosis Edad avanzada Fármacos Enfermedad Linfoproliferativa
Anticoagulante lúpico		HIV Fármacos

Síndrome Antifosfolípido Catastrófico

- Complicación rara
- Muy grave
- Instalación aguda
- Múltiples trombosis de arterias de mediano y pequeño calibre (a pesar de anticoagulación adecuada)
- Manifestaciones clínicas:
 - Accidentes cerebrovasculares (AIT)
 - Infarto cardíaco
 - hepático
 - renal
 - intestinal
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Trombopenia
 - Eritrocitos fragmentados
- Las biopsias muestran oclusión vascular no inflamatoria
- Mortalidad >50%

Síndrome Antifosfolípido Catastrófico

Algoritmo para tratamiento



SAF : recomendaciones terapéuticas

Anticuerpos	Clínica	Recomendación
Positivos a niveles moderados o altos	Asintomático Trombosis dudosa Trombosis venosa profunda Trombosis arterial Primer embarazo Aborto único < 10 semanas Pérdida fetal recurrente ó pérdida después de la 10 sem, sin trombosis Perdida fetal recurrente o >10 semanas con trombosis <u>Livedo reticularis</u> Trombopenia > 50000/mm ³ Trombopenia ≤ 50.000/mm ³	No tratar Aspirina, 81 mg/día ACO, RIN 2.0-3.0 indefinida ACO, RIN 3.0 indefinida No tratar No tratar Heparina a dosis bajas durante el embarazo, suspender 6-12 sem posparto Heparina a dosis terapéutica durante el embarazo Warfarina posparto No tratar No tratar Prednisona 1 mg/Kg
	Ausente ó debilmente positivos	Trombosis venosa recurrente Trombosis arterial Abortos recurrentes