

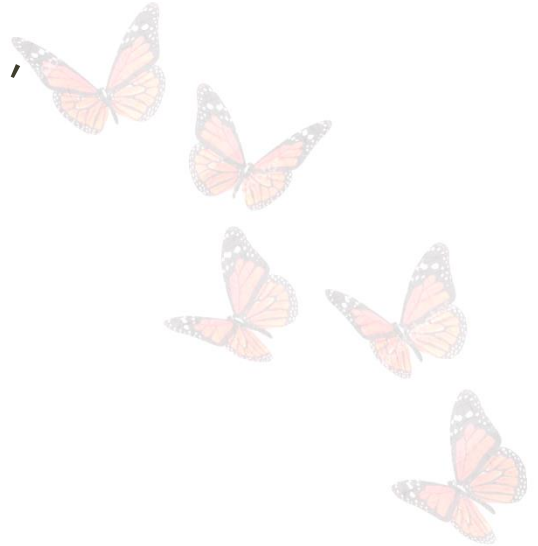


Lupus Eritematoso Sistémico

Dra. Lorena Álvarez Roa
Becada de Pediatría

Definición

Enfermedad crónica autoinmune, multisistémica y episódica, caracterizada por inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente los anticuerpos antiADN de doble cadena.



Epidemiología

Distribución geográfica y racial

- Urbana > rural
- Afroamericanos, asiáticos y Latinos > Caucásicos
- Polinésicos > Caucásicos.

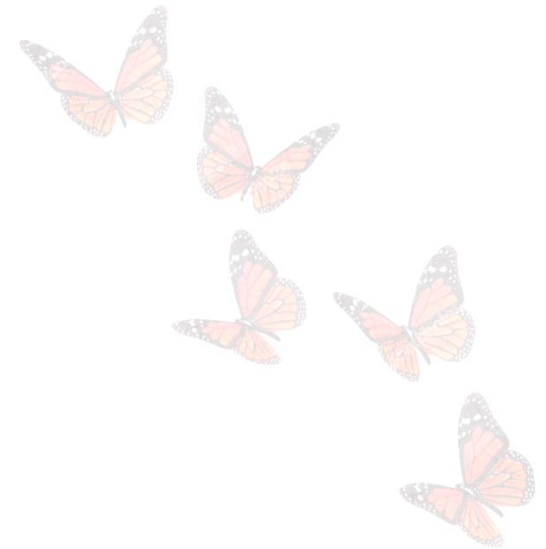
Género

- Mujeres > hombres.
(3:1/15:1/7:1)
- Ligado a cromosoma X
(IRAK1, MECP2, TLR7)

Edad de Presentación

- 12 años promedio.
- 2002: afroamericanas entre 15 a 44 años.

Incidencia: 0,3 a 0,9 por 100.000 niños.
Prevalencia: 3,5 por cada 100.000 niños.



Epidemiología

Factores involucrados en la gravedad de la enfermedad

- Grupos raciales: Afroamericanos e hispánicos latinos: peor pronóstico en nefritis lúpica y menor respuesta a ciclofosfamida.
- Nivel socioeconómico y educacional bajo.
- Sexo masculino: mayores tasas de mortalidad.
- Edad precoz: mayor severidad de los síntomas.



Etiología

INMUNOLÓGICO

GENÉTICO

MULTIFACTORIAL

HORMONAL

AMBIENTAL



FACTORES PROTECTORES

- MHC: HLA-DRB1*1401
- TLR5

FACTORES PREDISPONENTES

- Inmunocomplejos: Déficit de C1q, C2, C4A y B
- Presencia de gen mutado TREX1
- Polimorfismo en genes reparadores de DNA (ATG5, TREX1, DNASE1)
- MHC: HLA-DRB1, HLA-DRB1*0301, HLA-DRB1*1501
- Sobreexpresión de INF- α
- Señales linfocitarias
- 2q34; 11q14; 11p13; 17p12; 19p13.2

INMUNOLÓGICO

1. Regulación Inmune Anormal → pérdida de tolerancia a autoAc → respuesta autoinmune aumentada.
2. Fagocitosis y Degradación de IC defectuosa → Persistencia de IC (mediado por complemento bajo)
3. Inmunocomplejos activan sistema inmune via TRL9 o TRL7
→ cel dendríticas liberan **IFN tipo1 y TNFa**
→ celT libera **INF gamma, IL6, IL10.**
4. Muerte celular programada anormal: aumenta población de linfocitos aberrantes.



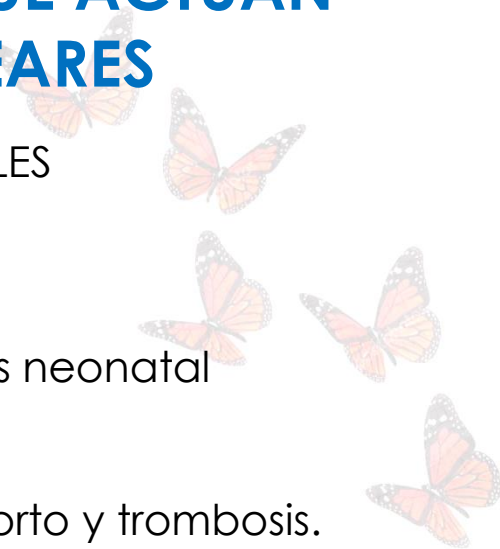
INMUNOLÓGICO

5. Cel B permanentemente activados + mayor producción de Factor Estimulante de Linf B.



EXCESO DE AUTOANTICUERPOS QUE ACTÚAN FRENTE A ANTIGENOS NUCLEARES

ANAs (+) en más del 95% de los pacientes con LES
Anti-DNAs, mayor riesgo de nefritis lúpica
Anti-Sm
Anti-RNP
Anti-Ro, dermatitis lúpica, mayor riesgo de lupus neonatal
Anti-La
Anti nucleosoma
Anticardiolipinas (+) en SAF, mayor riesgo de aborto y trombosis.



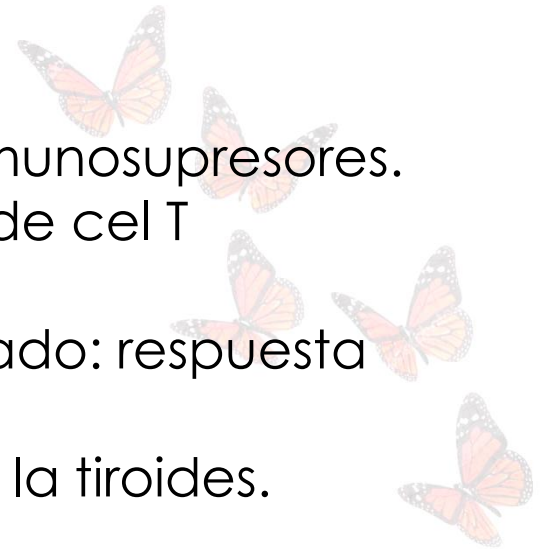
HORMONAL

ESTRÓGENO



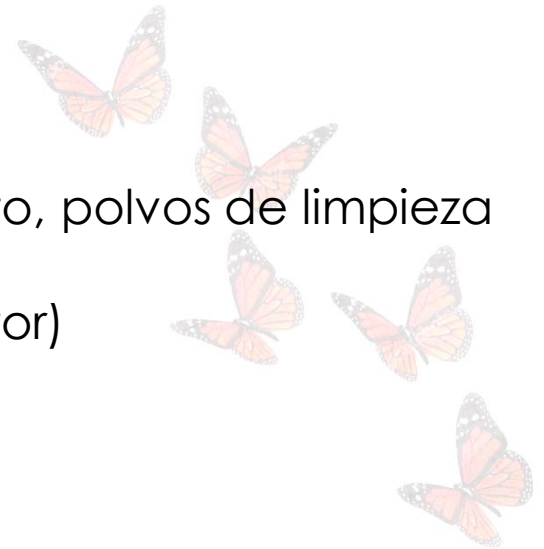
- Estimula cel B, timocitos, CD4 y CD8, macrófagos.
- Favorece liberación de IL-1
- Estimula la vía del INF tipo 1
- Disminuye la apoptosis de cel B autoreactivas.

- Andrógenos (testosterona y DHEA) → inmunosupresores.
- Progesterona → disminuye producción de cel T
- Prolactina → elevada en LES
- Eje Hipotálamo - hipófisis – Adrenal alterado: respuesta elevada a hCRH
- Aumento incidencia de enfermedad de la tiroides.



AMBIENTAL

- Virus Epstein Barr → en niños, considerado un gatillante de las manifestaciones clínicas.
 - Infección por Mycobacteria
 - Tripanosomiasis
-
- Luz Ultravioleta
 - Polvo de Sílice, humo de cigarro, cemento, polvos de limpieza
 - Alergia a Antibióticos
 - Ingesta moderada de OH (factor protector)



Clínica en Pediatría

- Síntomas de inicio gradual: fiebre, baja de peso, malestar general, empeoramiento durante meses.
- Síntomas más frecuentes en pediatría:
 - Alteraciones hematológicas 72%:
 - Leucopenia en 2/3 de niños con LES. (2000-4000)
 - Anemia, hasta un 75% de niños con LES

De Enf Crónica	Ferropriva	Hemolítica Autoinmune
N-N / M-H Hierro Sérico bajo Reservas Fe N/ alta.	Mujeres Adolescentes AINES y Corticoides	Niños > adultos

- Trombocitopenia inmune (<100.000)

Clínica en Pediatría

- Alteraciones mucocutáneas 70%
 - Rash Malar
 - Úlceras orales y nasales
- Manifestaciones musculoesqueléticas 64%
 - Artritis o Artralgia
 - Osteopenia, Osteonecrosis
- Fiebre 58%
- Afectación Renal 50%
 - Nefritis y Sd Nefrótico

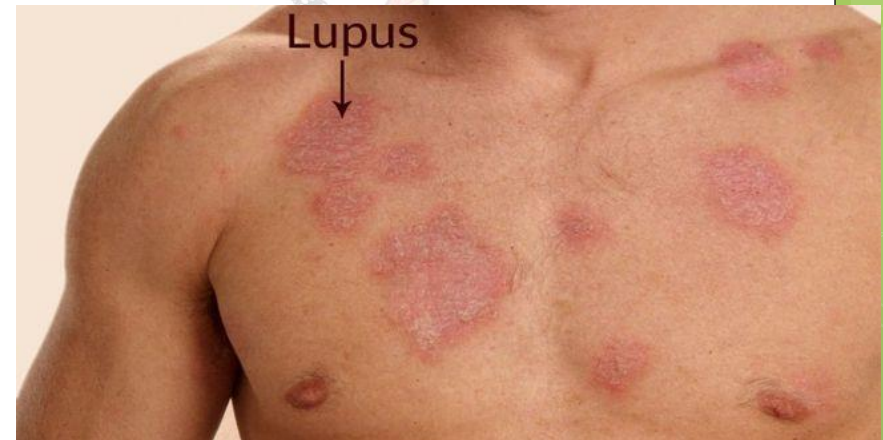


Tabla 1. Frecuencia de las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio del lupus eritematoso sistémico

Manifestación	Al debut (%)	En cualquier momento (%)
Clínica		
Eritema malar	68	72
Artritis	61	66
Fatiga	59	60
Enfermedad renal	51	59
Otras lesiones cutáneas	45	48
Fiebre	46	46
Pérdida de peso	34	36
Úlceras orales o nasales	29	36
Alopecia	27	31
Anorexia	21	22
Serositis	15	24
Enfermedad del sistema nervioso central	15	21
Fotosensibilidad	15	19
Fenómeno de Raynaud	15	18
Adenopatías	14	15

Alteraciones de Laboratorio

ANA (+)

Anti DN ds

Anti Sm

Anti Ro

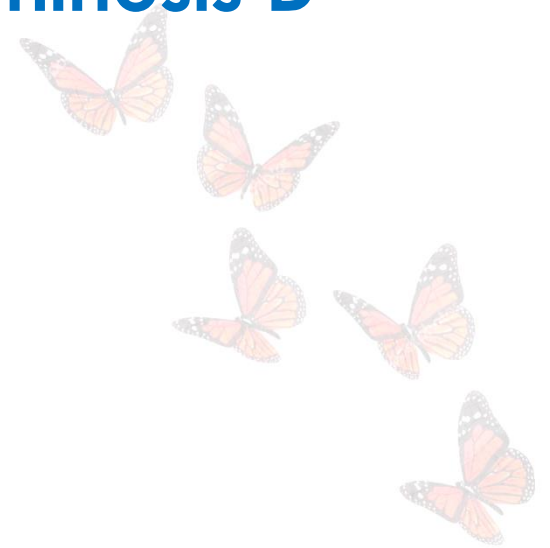
Anti La

Anti RNP

aPL

ANCAs

Hipovitaminosis D



Alteraciones de Laboratorio

Laboratorio		
Disminución de C3	70	-
Disminución de C4	52	-
Disminución de C3 y C4	48	-
Elevación de creatinina	9	-
Linfopenia	33	35
Anemia hemolítica	20	21
Anti-ADNs (Crithidia)	80	88
Anti-Sm	43	54
Anti-RNP	34	40
Anticardiolipina	26	39
Anti-Ro	19	26
Factor reumatoide	12	15
Anticoagulante lúpico	8	11
Anti-La	7	9



Criterios Diagnósticos

Classification criteria for systemic lupus erythematosus

ACR criteria for the classification of systemic lupus erythematosus ^[1,2]		SLICC criteria for the classification of systemic lupus erythematosus ^[3]	
(4 of 11 criteria)*		(4 of 17 criteria, including at least one clinical criterion and one immunologic criterion; [¶] OR biopsy-proven lupus nephritis ^Δ)	
Criterion	Definition	Criterion	Definition
		Clinical criteria	
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds	Acute cutaneous lupus	Lupus malar rash (do not count if malar discoid); bullous lupus; toxic epidermal necrolysis variant of SLE; maculopapular lupus rash; photosensitive lupus rash (in the absence of dermatomyositis); OR subacute cutaneous lupus (nonindurated psoriaform and/or annular polycyclic lesions that resolve without scarring, although occasionally with postinflammatory dyspigmentation or telangiectasias)
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or clinician observation		
Discoid rash	Erythematosus raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions	Chronic cutaneous lupus	Classic discoid rash; localized (above the neck); generalized (above and below the neck); hypertrophic (verrucous) lupus; lupus panniculitis (profundus); mucosal lupus; lupus erythematosus tumidus; chilblains lupus; OR discoid lupus/lichen planus overlap
		Nonscarring alopecia	Diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs (in the absence of other causes, such as alopecia areata, drugs, iron deficiency, and androgenic alopecia)
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by a clinician	Oral or nasal ulcers	Palate, buccal, tongue, OR nasal ulcers (in the absence of other causes, such as vasculitis, Behçet's disease, infection [herpesvirus], inflammatory bowel disease, reactive arthritis, and acidic foods)
Arthritis	Nonerosive arthritis involving two or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion	Joint disease	Synovitis involving two or more joints, characterized by swelling or effusion OR
			Tenderness in two or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
Serositis	Pleuritis – Convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a clinician or evidence of pleural effusion OR	Serositis	Typical pleurisy for more than one day, pleural effusions, or pleural rub, OR
	Pericarditis – Documented by ECG, rub, or evidence of pericardial effusion		Typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than one day, pericardial effusion, pericardial rub, or pericarditis by electrocardiography in the absence of other causes, such as infection, uremia, and Dressler's syndrome

Criterios Diagnósticos

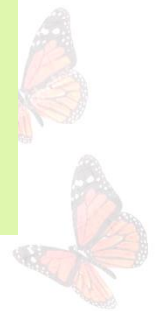
Renal disorder	Persistent proteinuria greater than 500 mg/24 hours or greater than 3+ if quantitation not performed OR	Renal	Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours, OR
	Cellular casts – May be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed		Red blood cell casts
Neurologic disorder	Seizures OR psychosis – In the absence of offending drugs or known metabolic derangements (uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)	Neurologic	Seizures; psychosis; mononeuritis multiplex (in the absence of other known causes, such as primary vasculitis); myelitis; peripheral or cranial neuropathy (in the absence of other known causes, such as primary vasculitis, infection, and diabetes mellitus); OR acute confusional state (in the absence of other causes, including toxic/metabolic, uremia, drugs)
Hematologic disorder	Hemolytic anemia – With reticulocytosis OR Leukopenia – Less than 4000/mm ³ total on two or more occasions OR Lymphopenia – Less than 1500/mm ³ on two or more occasions OR Thrombocytopenia – Less than 100,000/mm ³ (in the absence of offending drugs)	Hemolytic anemia	Hemolytic anemia
		Leukopenia or lymphopenia	Leukopenia (<4000/mm ³ at least once) (in the absence of other known causes, such as Felty's syndrome, drugs, and portal hypertension), OR
			Lymphopenia (<1000/mm ³ at least once) (in the absence of other known causes, such as glucocorticoids, drugs, and infection)
		Thrombocytopenia	Thrombocytopenia (<100,000/mm ³) at least once in the absence of other known causes, such as drugs, portal hypertension, and thrombotic thrombocytopenic purpura
		Immunologic criteria	
ANA	An abnormal titer of ANA by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with "drug-induced lupus" syndrome	ANA	ANA level above laboratory reference range
Immunologic disorders	Anti-DNA – Antibody to native DNA in abnormal titer OR Anti-Sm – Presence of antibody to Sm nuclear antigen OR Positive finding of antiphospholipid antibody based on an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, on a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, or on a false-positive serologic test for syphilis known to be positive for at least six months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test	Anti-dsDNA	Anti-dsDNA antibody level above laboratory reference range (or >twofold the reference range if tested by ELISA)
		Anti-Sm	Presence of antibody to Sm nuclear antigen
		Antiphospholipid	Antiphospholipid antibody positivity as determined by any of the following: Positive test result for lupus anticoagulant; false-positive test result for rapid plasma reagin; medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM); or positive test result for anti-beta 2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
		Low complement	Low C3; low C4; OR low CH50
		Direct Coombs' test	Direct Coombs' test in the absence of hemolytic anemia

Criterios Diagnósticos

Criterios ACR: 4 ó más criterios presentes (de 11), sin distinción entre criterios clínicos o inmunológicos, seguida o simultáneamente, por un periodo de tiempo determinado.

Criterios SLICC son acumulativos y necesitan no ser simultáneos. Diagnóstico se hace con 4 criterios clínicos e inmunológicos, incluyendo al menos 1 criterio clínico y 1 inmunológico.

** Biopsia renal compatible con nefritis lúpica + la presencia de ANAs o anti DNAs. → Diagnóstico de LES.



Tratamiento

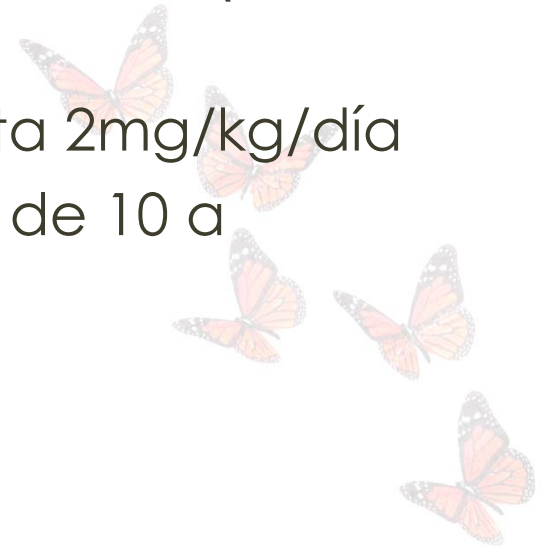
- Asegurar sobrevivida.
- Lograr el nivel más bajo de actividad de la enfermedad.
- Prevenir daño orgánico.
- Minimizar toxicidad de drogas
- Mejorar la calidad de vida.
- Educar a la familia y al paciente en su rol sobre el manejo de la patología.



Tratamiento

Terapia inicial:

- hidroxicloroquina a dosis menores de 5mg/kg/día.
- Hidroxicloroquina + glucocorticoides (en LES Severo)
 - Prednisona 0,25mg/kg/día hasta 2mg/kg/día
 - Metilprednisolona en pulsos EV de 10 a 30mg/kg/día.



Tratamiento

LES leve: sin afectación renal ni de otros órganos que amenacen la vida

hidroxicloroquina + AINEs.

*Ocasional: Prednisona a dosis baja 0,35mg/kg /día.

** Si se requiere tto con corticoides por más de 3 meses, se sugiere agregar fcos moduladores del sistema inmune a la terapia.

LES moderado: mayor sintomatología clínica pero sin compromiso de órganos que amenace la vida.

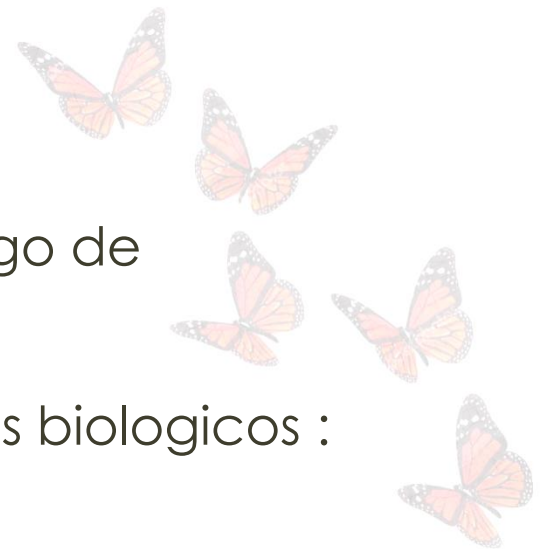
hidrocloroquina + glucocorticoides
(orales o en pulsos EV).

** Si no responde → Micofenolato → Ciclofosfamida y Rituximab



Tratamiento

- **LES severo** (con compromiso renal o neurológico):
esquema de LES moderado, si debe mantener altas dosis de glucocorticoides por periodos prolongados a pesar de moduladores del sistema inmune → Ciclofosfamida pulso mensual por 6 meses. (protocolo del NIH), en dosis de 500 mg a 1 grs/m²
- Moduladores del Sistema inmune:
- **Micofenolato y Azatioprina**
- Metotrexato (no recomendado por riesgo de nefrotoxicidad)
- Enfermedad refractaria : uso de agentes biológicos : **rituximab**.

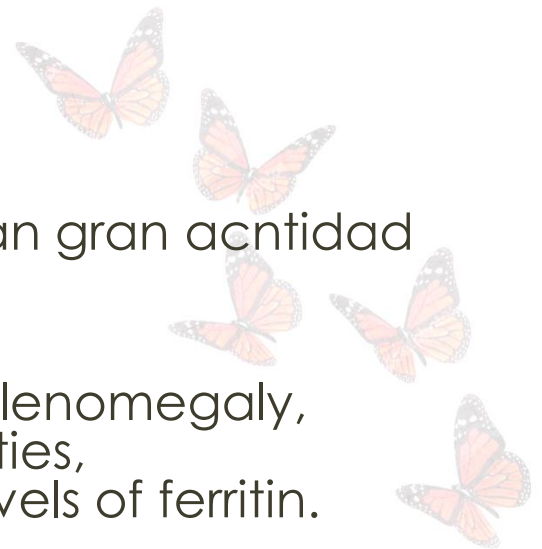


Complicaciones

- **Toxicidad por medicamentos**
 - Cataratas, necrosis avascular, osteoporosis
 - Toxicidad ocular.
- **Infecciones**
 - Neumonía, celulitis, bacteremia y celulitis.
 - Infecciones por virus, bacterias y oportunistas.
 - Infecciones por CMV y aspergilosis en pacientes con terapia inmunosupresora.
 - Mayor susceptibilidad en pacientes con LES activo, hipocomplementemia y neutropenia.
- **Síndrome de activación macrofágica:**

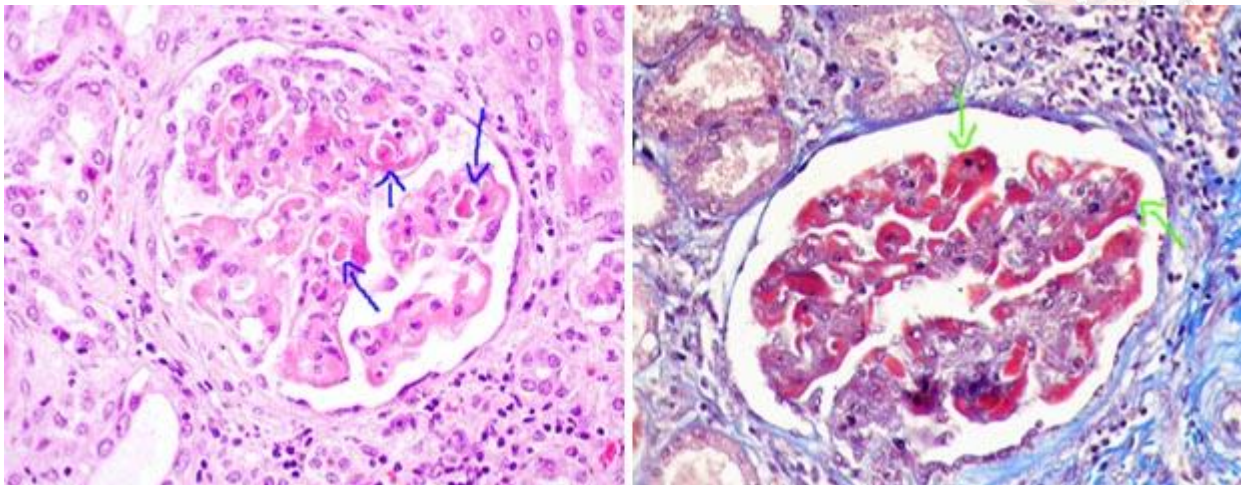
Activación de Cel T y macrófagos que liberan gran cantidad de citocinas IL1, IL6, INF gamma y TNF.

Clínica: high fever, pancytopenia, hepatosplenomegaly, hepatic dysfunction, coagulation abnormalities, encephalopathy, and markedly elevated levels of ferritin.



Pronóstico

- Pobre adherencia secundaria a pobre nivel educacional de familia y paciente.
- Compromiso neurológico
- Infecciones recurrentes
- Compromiso Renal, especialmente glomerulonefritis proliferativa difusa.
- Derivación tardía a especialista.



Bibliografía

- Marisa Klein-Gitelman, MD, MPH, Abril 2018. **Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Treatment, complications, and prognosis**. Publicado en Uptodate https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-treatment-complications-and-prognosis?topicRef=6420&source=see_link#H75096251
- Marisa Klein-Gitelman, MD, MPH Abril 2018. **Systemic lupus erythematosus (SLE) in children: Clinical manifestations and diagnosis**. Publicado en Uptodate https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=history_widget
- Peter H Schur, MD Bevra H Hahn, MD **Epidemiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus**. Publicado en Uptodate https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-systemic-lupus-erythematosus?sectionName=EPIDEMIOLOGY&topicRef=6420&anchor=H1&source=see_link#H1
- Bethencourt Baute JJ. **Lupus eritematoso sistémico**. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:71-7