

# Lupus Eritematoso Sistémico Grave



**Rosa M<sup>a</sup> Valenzuela G.**  
**Reumatóloga**  
**Hospital San Juan de Dios**



- \* En 1944 el médico chileno Rodolfo Armas Cruz diagnostica los dos primeros casos de Lupus en Chile, enseñando la enfermedad como un patología cutánea y sistémica.

- \* En 1950 realiza la primera publicación junto al Dr. Joaquín Harnecker en la Revista Médica de Chile

Rev Méd Chile (Supl. N° 1) 1950: 78(1): 35.

## LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO \*

Prof. R. ARMAS CRUZ y Dr. JOAQUIN HARNECKER J.  
(Cátedra de Medicina y Sección "B" de Medicina del Prof. R. Armas Cruz.  
Hospital del Salvador, Santiago).

El lupus eritematoso (L. E.), es una enfermedad conocida ya desde muy antiguo, siendo del resorte casi exclusivamente dermatológico. Durante los últimos veinte años, ha sido, sin embargo objeto de numerosos estudios en los cuales se describen sus modalidades clínicas y sus hechos anatómicos. Una de estas variedades es precisamente la que estudiaremos en esta publicación, la cual por presentar manifestaciones de compromiso de los diversos tejidos, órganos y sistemas, ya ha franqueado las barreras de la dermatología pura y ha pasado a ser una enfermedad general, que requiere por lo tanto, ser conocida además por todo médico general clínico y práctico.

que hemos estudiado acuciosamente en la Sección "B" de Medicina del Hospital del Salvador, durante los últimos 5 años.

### HISTORIA

El L.E. fué descrito ya a principios del siglo pasado como enfermedad local cutánea por Brett, Hebra y Cazenave. La primera descripción es la de Hebra<sup>1</sup> quien el año 1845 le da el nombre de "seborrhea congestiva". Cazenave<sup>2</sup>, introduce en 1851 el término de "lupus erythematodes" y distingue ya en 1856, dos formas de lupus crónicos: un tipo localizado y un tipo diseminado.

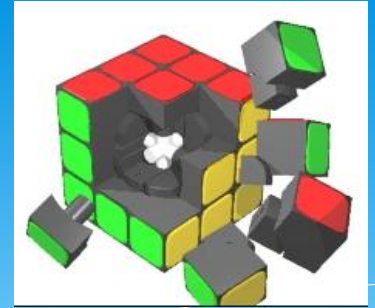
En 1869, Moriz Kaposi<sup>3</sup>, médico vienés,



# Casi 70 años después...



# Compromiso Grave en LES



Compromiso SNC y SNP

Compromiso Hematológico:

- Anemia Hemolítica Autoinmune
- Trombocitopenia Autoinmune
- Púrpura Trombocitopénico Trombótico

Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico

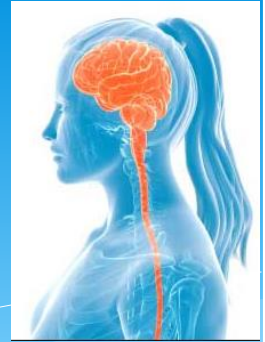
Miocarditis Lúpica

Nefritis Lúpica

# Historia 1

- \* Hombre 24 años, LES hematológico hace 1 año, usuario de Prednisona 5 mg día y Azatioprina 50 mg día.
- \* Drogas (-)
- \* Consulta en S. Urgencia por retención de orina y paresia EEII. Es derivado a domicilio con sonda Foley.
- \* Consulta por 2ª vez en HSJD, se hospitaliza para estudio.
- \* Se deriva a INCA para RM cerebro y médula.
- \* Evaluado por Neurocirujano, realiza TAC sin contraste de cerebro que resulta normal. Se envía a HSJD con Dg de Trastorno Ansioso.

# Compromiso Sistema Nervioso



- \* Puede ser de gran impacto en la calidad de vida y outcomes de la enfermedad.
- \* Es una de las expresiones mas complejas de LES, pudiendo afectar SNC, Periférico y autónomo.
- \* Frecuentemente ocurre dentro del primer año de diagnóstico de la enfermedad (50-60%)

# Banderas Rojas



- \* Actividad LES generalizada y daño acumulativo
    - \* Asociado a Convulsiones y disfunción cognitiva severa.
  - \* Eventos previos de NPLES
    - \* Stroke y Convulsiones.
  - \* Presencia de Acs Antifosfolípidos (AL, ACA, B2GP1)
    - \* Asociados a ACV, Mielopatía, Desórdenes del movimiento, Corea y disfunción Cognitiva severa.
- 
- Rheumatol. Oxf. Engl. (51) 2012 157- 168
  - Lupus (25) 2016: 637-644
  - \* Journal of Autoimmunity. (74) 2016: 41-72



# Diagnóstico

- \* Ante la sospecha de NPLES, el plan diagnóstico debe ser el mismo que realizaríamos en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas sin LES:

## Exs generales:

- ELP, Fx tiroídea, Niveles B12

## Exs inmunológicos:

- ANA, Anti DNA, C3-C4, Perfil ENA, Acs Antifosfolípidos.
- Acs anti P Ribosomal: baja sensibilidad.

## Punción lumbar

- principalmente para descartar infección

## Electroencefalograma

- dependiendo de la clínica.

## Neuroimágenes

- TAC y RM

# Diagnóstico: Rol de Neuroimágenes

- \* Aproximadamente un 50% (25-60%) de los eventos de NPLES ocurren sin correlación con imágenes.
- \* Muchos hallazgos en las imágenes no se correlacionan con algún hallazgo clínico.
- \* Gold Standard: Resonancia Magnética
- \* TAC: crucial en emergencia para descartar lesiones agudas (Hemorragias, Infartos grandes). Sensibilidad baja para pequeñas lesiones y compromiso medular

# Resonancia Magnética

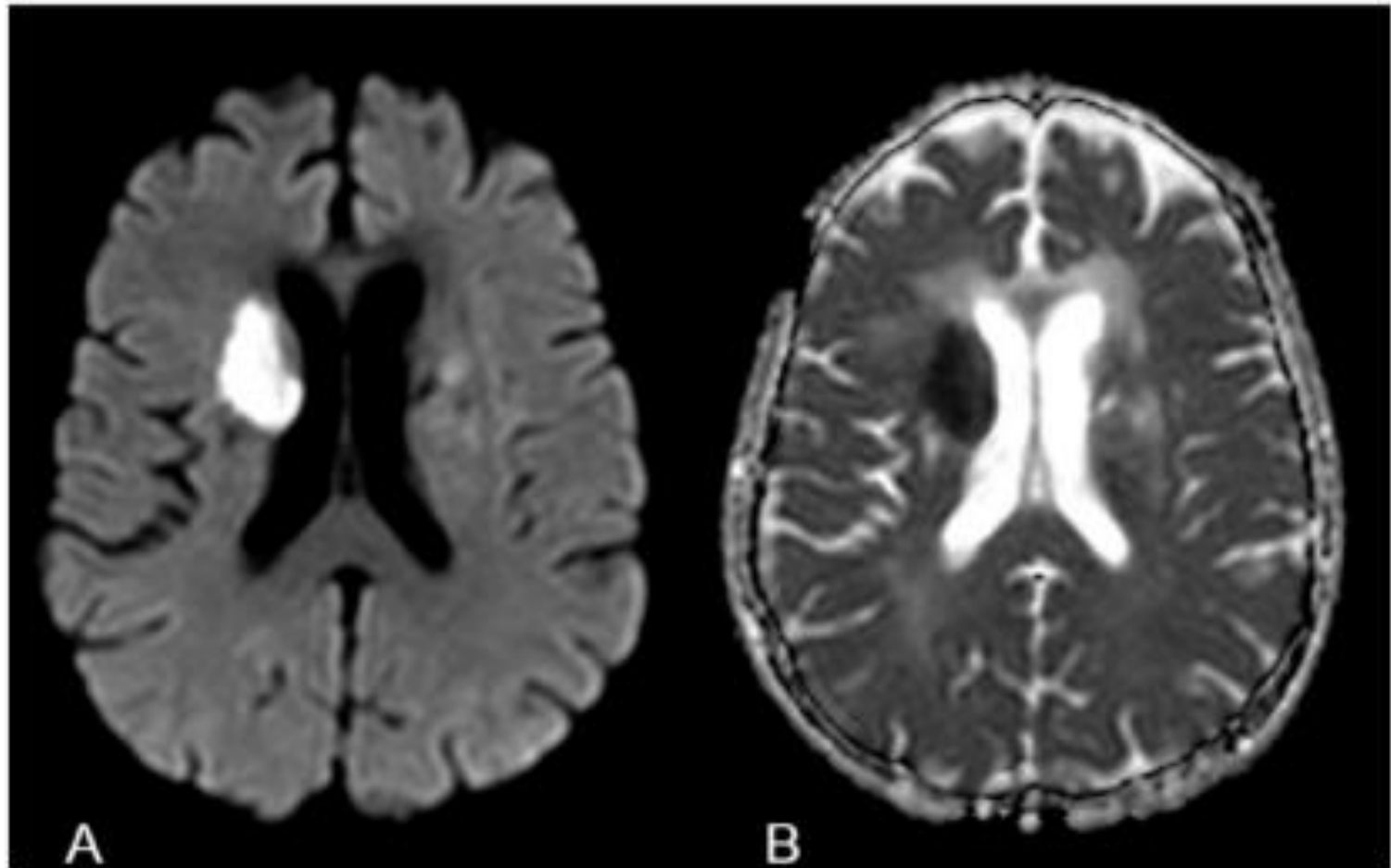
- \* Gold Standard Diagnóstico frente a la sospecha de NPLES.
- \* La sensibilidad promedio para Dg de NPLES es 57%.
  - \* Hasta 100% en Infartos grandes, hemorragia, edema citotóxico.
  - \* Menor sensibilidad en lesiones vasculíticas (no descarta)
- \* **Realizar RM de cerebro y médula espinal.**

Arthritis Rheum. 40 (2010) 32 -52

Ann Rheum Dis. 69 (2010) 2074-2082

Journal of Autoimmunity. 74 (2016) 41-72

# Lesiones Isquémicas



**Fig. 2.** Axial DWI scan shows a big hyperintense zone in right corona radiata; B: ADC maps demonstrate a restriction in diffusivity, reflecting cytotoxic edema in acute/subacute infarcts\*. All images are obtained with a Philips ACHIEVA 1.5 T MRI Equipment.

# Mielitis transversa





# Lesiones Vasculíticas



Journal of Autoimmunity. (74) 2016: 41-72

# ¿Cuándo corticoides?

- \* Se recomiendan para manifestaciones que reflejan un proceso inflamatorio/inmune **habiendo descartado otras etiologías. (1A).**
  - \* Mielitis
  - \* Meningitis aséptica
  - \* Psicosis
  - \* Neuropatías craneales y periféricas

# Anticoagulación y Antiagregación Plaquetaria

- \* Recomendada cuando el evento se asocia a presencia de Acs Antifosfolípidos, especialmente ACV. (2B)
- \* Antiagregantes plaquetarios pueden considerarse para prevención primaria en pacientes LES con títulos moderados o altos de Acs Antifosfolípidos. (2D)

# Consideraciones Especiales

- \* Enfermedad Cerebro Vascular:

- \* Es común la etiología aterosclerótica, trombótica o embólica.
- \* ACV hemorrágico es raro
- \* Es muy raro ACV causado por vasculitis, por lo tanto la inmunosupresión rara vez se indica en estos casos. (2C)
- \* Considerar anticoagulación a largo plazo en pacientes que cumplen criterios de SAF.(2B)

# Desórdenes convulsivos

- \* Frecuentes en pacientes LES.
- \* La mayoría son eventos aislados.
- \* EEG: El patrón típico epileptiforme está presente solo 24-50% de los pacientes y es predictor de recurrencia.
- \* Drogas antiepilépticas: considerar ante riesgo de recurrencias.
- \* Corticoides: si convulsiones son secundarias a lesión inflamatoria o existe actividad LES (pulsos Metilprednisolona + Ciclofosfamida ev )
- \* Anticoagulación debe ser considerada en pacientes con SAF. (3D)



# Mielopatía

- \* Lo antes posible (descartadas las etiologías infecciosas), iniciar corticoides en dosis altas (Bolos Metilprednisolona 1 gramo día por 3 días) seguidos de Ciclofosfamida ev. 2A
- \* Considerar terapia inmunosupresora de mantención para prevenir recurrencias. 3D

# Depresión Mayor y Psicosis

- \* No hay evidencia fuerte que sustente el uso de marcadores serológicos o Neuroimágenes en el diagnóstico. 2B
- \* El uso de corticoides y terapia inmunosupresora puede ser considerado, principalmente en contexto de actividad lúpica. 3D

# Historia 2

- \* Mujer 45 años
- \* LES articular y serosas 10 años previo hospitalización
- \* Usuaría PDN 5 mg día + Azatioprina 100 mg día
- \* Consulta por hemiparesia FBC derecha
- \* TAC cerebro: ACV hemorrágico izquierdo
- \* Hemograma: Recuento Plaquetas 5000, Anemia leve (N-N), sin elementos de hemólisis.
- \* ANA + 1/1280 moteado. Anti DNA 350 U/l
- \* Recibe bolos de Metilprednisolona (Total 3 gramos) sin respuesta...

# Manifestaciones Hematológicas

- \* La sobrevida ha mejorado en las ultimas décadas (mejor Dg, mejores opciones terapéuticas).
- \* Pueden ser **predictores de mortalidad**, principalmente pacientes con **trombocitopenia**.
- \* Se ha asociado a mortalidad precoz, mortalidad intrahospitalaria y sobrevida reducida (infecciones, compromiso renal, compromiso SNC, enfermedad cardiovascular).

# Trombocitopenia

*CYC: cyclophosphamide, GI: gastrointestinal, SLE: systemic lupus erythematosus.*

---

## Platelet alterations in SLE patients

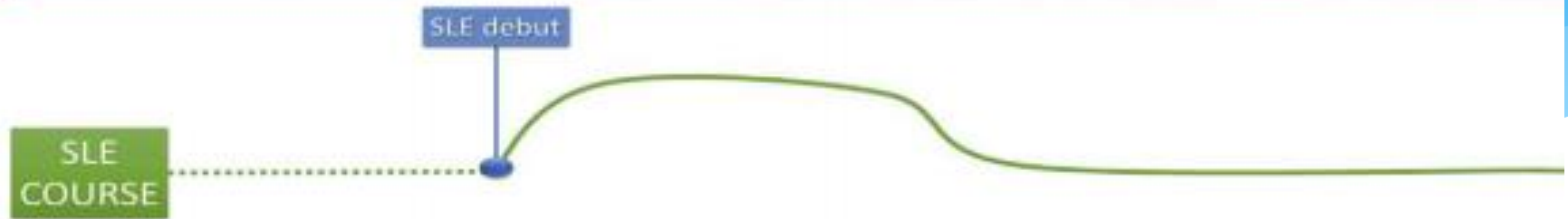
---

### **Main causes of thrombocytopaenia**

- Immune mediated thrombocytopaenia.
- Infections.
- Iatrogenic (AZA, CYC).
- Antiphospholipid syndrome.
- Anaemia in bi/pancytopaenia related disorders: Thrombotic thrombocytopenic purpura, myelofibrosis...
- Pseudothrombocytopaenia.



# SLE IMMUNE THROMBOCYTOPAENIA PRESENTATION



## Prior P-ITP

- 3-16% patients.
- Up to 10 years before SLE debut.
- Usually mild disease.

## ACUTE PRESENTATION

- Platelet count may be  $< 30 \times 10^9/\text{mm}^3$
- SLE exacerbation.
- Life-threatening haemorrhage.
- GCs: good response.

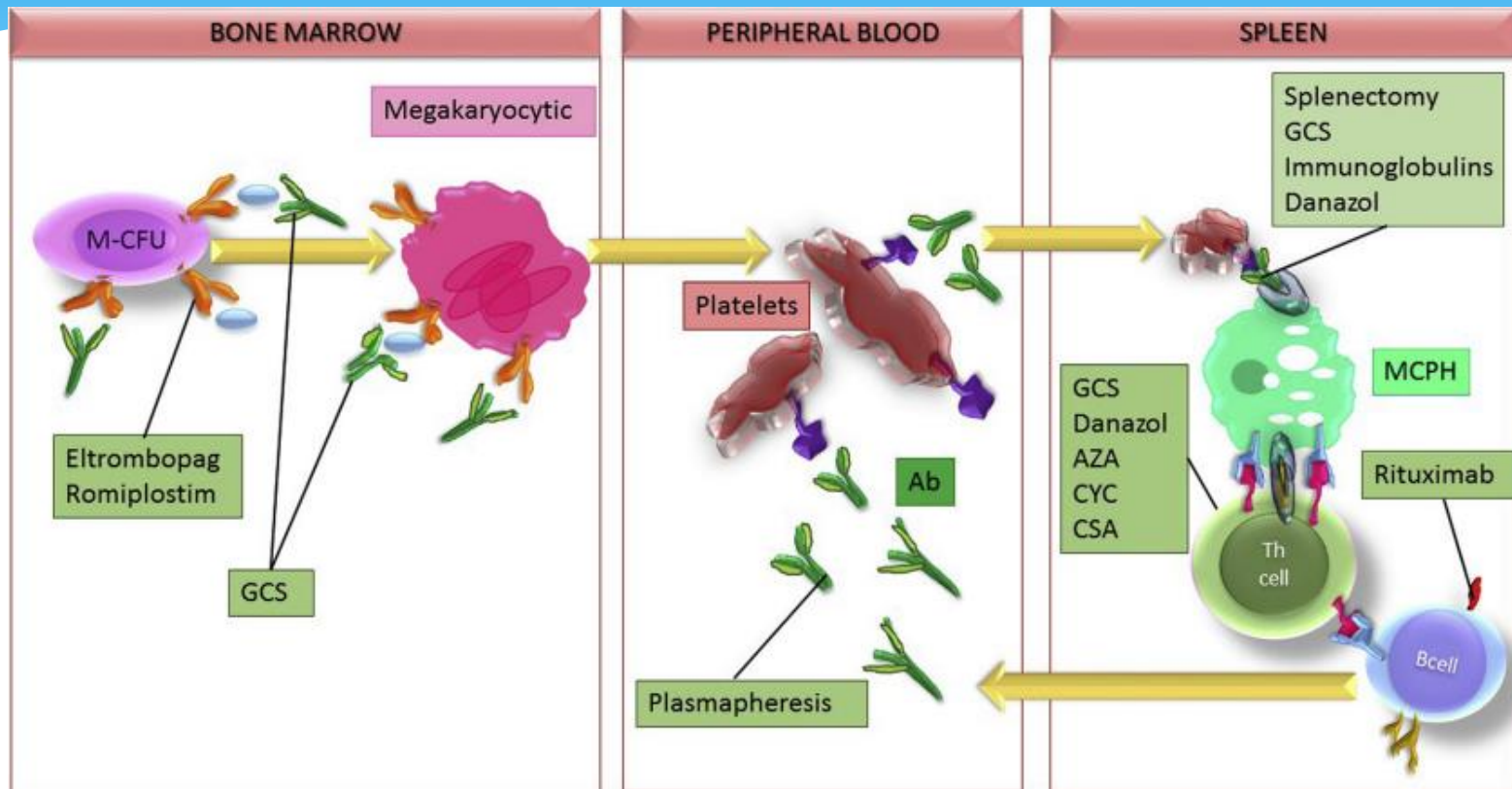
## CHRONIC PRESENTATION

- Platelet count usually  $< 100 \times 10^9/\text{mm}^3$
- SLE well-controlled.
- No/minor symptoms.
- GCs: bad response.

# Consideraciones Diagnósticas

- \* Tener presente otras posibles etiologías:
  - \* Infecciones
  - \* Drogas
  - \* **Sd Antifosfolípidos**
- \* Recordar Púrpura trombocitopénico trombótico, estar atentos a:
  - \* Presencia de esquistocitos en hemograma
  - \* Elementos sugerentes de hemólisis: LDH, Hiperbilirrubinemia indirecta
  - \* Falla renal, compromiso SNC

# Tratamiento



# Tratamiento Trombocitopenia inmune en LES

Tratamiento	Indicaciones	Comentarios
GCS	Terapia de primera línea	Respuesta: 1-8 semanas Alta tasa de recaída Dexa: 40 mg al día por 4 días x 4-8 ciclos c/2-4 sem PDN: 0,5-1 mg/kg/día MP: bolos >riesgo de infecciones serias, Necrosis avascular
Danazol	Ahorrador de corticoides, combinado con GC si refractariedad	Dosis variable.
HCQ Ciclofosfamida	Refractariedad	

# Tratamiento Trombocitopenia inmune en LES

Tratamiento	Indicaciones	Comentarios
MMF	Refractariedad Ahorrador de corticoide	Reportes en terapia de mantención
AZA	Ahorrador de corticoide	Reportes en terapia de mantención
CSA	Refractariedad Ahorrador de corticoide	Riesgo de nefrotoxicidad. Éxito en dosis bajas



Tratamiento	Indicaciones	Comentarios
IgEv	Rápido aumento de PLQ	Sin evidencia de respuesta a largo plazo
RTX	Refractariedad	Dism. Importante de IgG anti PLQ. Antes que esplenectomía (Reporte de casos)
Eltrombopag	Refractariedad	Aumenta producción de plaquetas
Esplecnectomía	Refractariedad	Buena respuesta a corto plazo Controversial a largo plazo Riesgo de infecciones

# Púrpura Trombocitopénico Trombótico

- \* Es una complicación rara pero muy grave en LES (incidencia 2-3%).
- \* Habitualmente en el contexto de actividad lúpica severa y compromiso renal.
- \* Patogénesis:
  - \* Acs anti ADAMTS13
  - \* Acs antifosfolípidos
  - \* Acs anti Factor H
- \* Habitualmente con riesgo vital a pesar de terapia agresiva y prolongada.

# Sospecha Diagnóstica

- \* Trombocitopenia severa, inferior a 50.000 plaquetas.
- \* Anemia hemolítica microangiopática
- \* Fiebre
- \* Falla renal
- \* Compromiso Neurológico

# Tratamiento

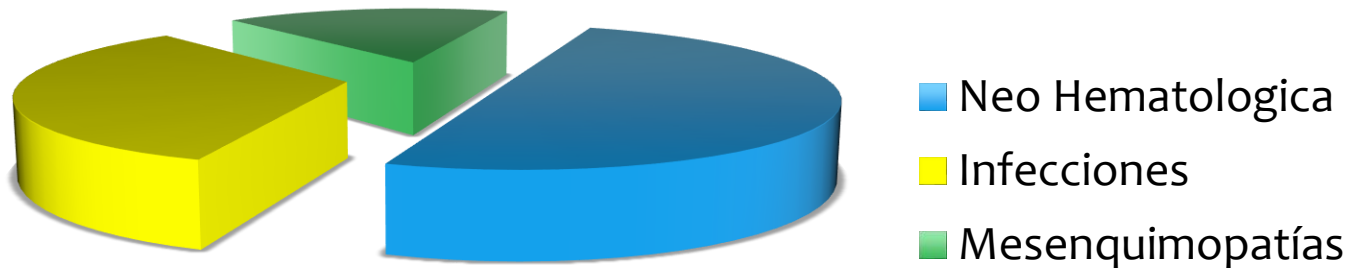
- \* Plasmaféresis (PMF):
  - \* Disminuyó mortalidad de 90% a 25%
  - \* TPP + LES se asocia a mayor refractariedad
- \* Refractariedad a PMF
  - \* Corticoides dosis altas
  - \* Ciclofosfamida
  - \* Inmunoglobulina ev
  - \* Rituximab

# Paciente 3

- \* Mujer, 82 años
- \* Consulta por disnea de pequeños esfuerzos, sin ortopnea, DPN (-)
- \* Hemograma: Hb 7.0; VCM 90; CHCM 33
- \* Bilirrubina Indirecta 3.2, LDH 570
- \* Test de Coombs Directo +++
- \* ANA + 1/160 moteado, Anti DNA NEG, C3-C4 Normales

# Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI)

- \* Puede ser la primera manifestación de LES o presentarse años antes del diagnóstico.
- \* AHAI grave 6-8%.
- \* TODAS pueden tener auto acs: **MANDA LA CLÍNICA**  
%



Journal of Autoimmunity 74 (2016) 139-160  
British Journal of Haematology 177 (2017) 208-220

# Diagnóstico

- \* Establecer hemólisis:
  - \* LDH, Bilirrubina Indirecta, Haptoglobina
  - \* Presencia de reticulocitos
  - \* Frotis
- \* Test directos anti globulinas para determinar autoinmunidad contra células rojas.
- \* Identificar el tipo de anticuerpo responsable
  - \* Acs fríos
  - \* Acs calientes
- \* Determinar criterios clínicos e inmunológicos de LES

# Tratamiento

- \* Terapia esteroideal inicial
  - \* 75-96% de respuesta.
  - \* Tasa de recaídas 3-4/100 pacientes/año.
- \* Inmunosupresores:
  - \* Azatioprina, Micofenolato Mofetil, Danazol: tasa de respuesta 60%
  - \* Rituximab: en Lupus refractario, resultados satisfactorios en series pequeñas.
  - \* Alemtuzumab
- \* Esplenectomía:
  - \* Mayor tasa de infecciones serias
  - \* Reservar ante falla de tratamiento médico



# Síndrome Antifosfolípidos Catastrófico



1. Compromiso de 3 o + órganos, sistemas o tejidos

2. Manifestaciones simultáneas o < 1 semana

SAFC

3. Histopatología: oclusión vaso pequeño en al menos un órgano o tejido

4. Ac antifosfolípidos (+)

## SAFC Definitivo

Todos los criterios

## SAFC probable

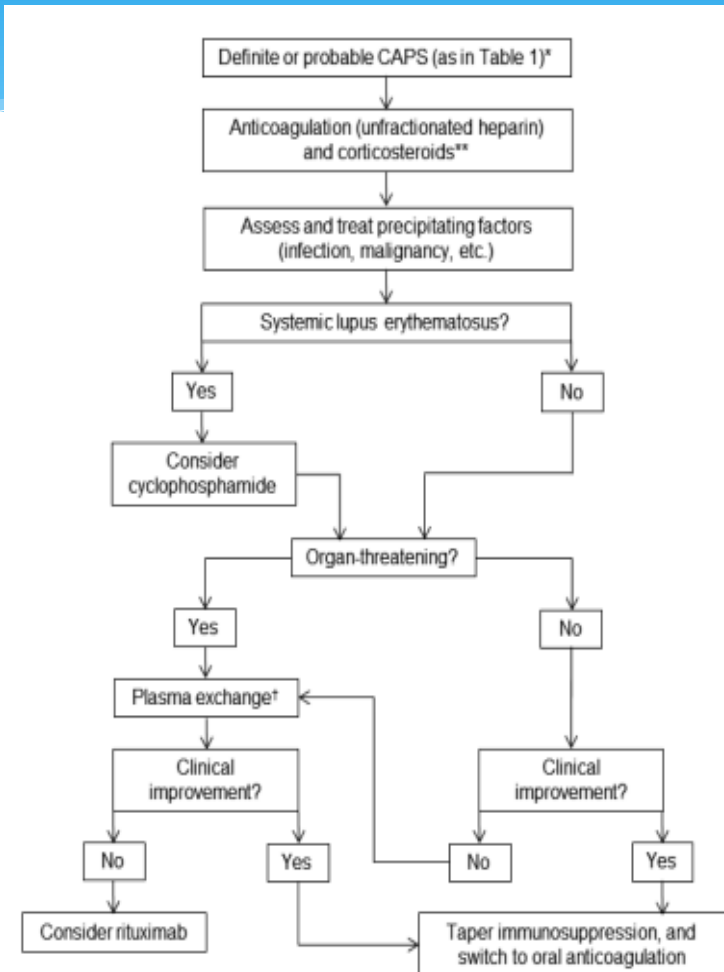
Los 4 pero sólo 2 órganos, sistemas o tejidos

Los 4 salvo la ausencia de Ac antifosfolípidos por muerte temprana

1,2 y 4

1,3 y 4 y un tercer evento en mas de 1 semana pero menos de 1 mes

# SAFC Tratamiento



# Consideraciones

- \* Mientras no existan estudios prospectivos los expertos recomiendan en su mayoría corticoides + anticoagulación todos los pacientes.
- \* Basados en datos retrospectivos los pacientes que recibieron triple terapia (corticoides + anticoagulación + plasmaféresis/IGIV) tienen mejores outcomes que aquellos tratados solo con corticoides + anticoagulación.
- \* En pacientes con LES Ciclofosfamida mejora la sobrevida.

# Historia 4

- \* Mujer 56 años, LES articular y cutáneo de larga data
- \* Consulta en SU por dolor torácico opresivo retroesternal
- \* ECG : Elevación segmento ST V1 a V6
- \* Troponinas elevadas en rango significativo
- \* Ingresa a pabellón HDN...

# Miocarditis Lúpica



En general las miocarditis son una causa importante de insuficiencia cardíaca aguda, muerte subita y miocardiopatía dilatada.

# Cúando sospechar

- \* Síntomas de falla cardíaca aguda: taquicardia de reposo, disnea de esfuerzos, ortopnea, DPN.
- \* Puede asemejar un Sd coronario Agudo: Dolor torácico, elevación de enzimas cardíacas.
- \* Fiebre

# Estudio

## Ecocardiograma

- \* Hipokinesia global en paciente sin evidencias de enfermedad coronaria.

## \* Resonancia Magnética Cardíaca (RMC)

- \* Sensibilidad hasta 76%
- \* Especificidad hasta 96% (en pacientes con sospecha clínica y presentación como pseudoinfarto)
- \* Concordancia hasta un 78% con la Biopsia endomiocárdica.

## \* Estudio Coronario (-)



# Diagnóstico etiológico

- \* Recordar que aunque el/la paciente tenga diagnóstico de LES, sobretudo si es inmunodeprimido, debemos descartar otras causas mas frecuentes:
  - \* Infecciones: Virales (Adenovirus, enterovirus, CMV, VIH, VHC, VEB, Parvo B19), Bacterianas (Mycobacterias, Mycoplasma, Clamidia, Streptococo, Salmonella, Legionella), Parásitos (Toxo, Triquinosis, T.Cruzi)
  - \* Tóxicos: Cocaína, OH
  - \* Fármacos: Quimioterápicos
  - \* Reacción hipersensibilidad: PNC, Tricíclicos, Antireumáticos, Sulfas, Cefalosporinas.

# Rol Biopsia Endomiocárdica

- \* Es considerada el patrón de referencia para Miocarditis y Miocardiopatía Inflamatoria.
- \* No hay otra técnica que pueda establecer con certeza la naturaleza del agente etiológico
- \* Indicación AHA 2007:
  - \* Insuficiencia cardiaca < 2 sem + deterioro HDN
  - \* IC 2 sem – 3 meses + dilatación IV ventrículo + nuevas arritmias
- \* Indicación Soc. Europea Cardiología 2013:
  - \* Presentación tipo pseudoinfarto tras descartar enfermedad coronaria

Rev Esp Cardiol. 2016;69:178-87

Eur Heart J. 2013;34:2636-48.

Rheum Dis Clin N Am 40 (2014) 51-60

# Tratamiento

- \* Medidas de soporte HDN
- \* Tratamiento I. Cardíaca
- \* Metilprednisolona dosis altas (Equivalente a >1 mg/Kg/día de Prednisona)
  - \* Precaución volemia en pacientes con falla ventricular izquierda (infusiones lentas, ajustar dosis)
- \* Optimizar terapia inmunosupresora:
  - \* No existen RCTs que avalen uno u otro
  - \* Recomendación de expertos: Azatioprina

# En conclusión

- \* En pacientes con LES persistentemente activo y deterioro clínico debe existir un alto índice de sospecha respecto entidades potencialmente graves.
- \* Deben descartarse de manera rápida otras etiologías que pueden simular LES activo grave (Infecciones, Neoplasias, Drogas)
- \* Dar por hecho LES como etiología nos puede conducir a errores fatales.
- \* El diagnóstico etiológico precoz de condiciones graves permitirá un tratamiento oportuno y una mayor tasa de éxito de tratamiento.

# Muchas gracias!

