

# IV Escuela de Residentes de SADEMI

5 y 6 de octubre  
Hotel Victoria Playa  
Almuñécar, Granada



**MANEJO DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS.  
ERRORES HABITUALES EN EL MANEJO DE LAS  
SISTÉMICAS MÁS PREVALENTES, Y QUÉ HACER  
CON LAS SISTÉMICAS INFRECIENTES**

Dra. Esther Sánchez García  
UGC Medicina Interna  
AGS Sur de Sevilla. Hospital Virgen de Valme (Sevilla)



Noooooo!!!!!!!!!!



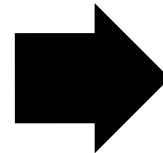


# Octubre 2014: Hombre 17 años leucopenia y trombopenia

AF	Sin interés.
AP	Sin interés. Estudiante.
EA	Asintomático.
EF	Normal.

## DIC 2007

- Leuco 4100 (>4500)  
Li 1490 (N>1600), Neu 2260
- Plaquetas 242000



## JULIO 2014

- Leucos 2900  
Li 1350, Neu 1170
- Plaquetas 121000

### SCREENING INICIAL

- Analítica general con RFA, proteinograma (hipergammaglob.), Ig, autoinmunidad (ANA, DNAds, Complemento, ENA, SAF) y orina. Serologías VIH, VHB, VHC
- Mantoux, Rx de tórax.
- ECG

ENERO 2015  
Asintomático

Persiste leucopenia con linfopenia y trombopenia estable  
C4 12,7 (N>20), C3 110 (N>100)  
ANA 1/320 moteado fino

MARZO 2015  
Fotosensibilidad

Persiste leucopenia (2800) con linfopenia (1080) y trombopenia 128000  
C4 12, C3 97

FOTOPROTECCIÓN

FOTOPROTECCIÓN  
HXQ 200 mg/d

FOTOPROTECCIÓN  
HXQ 200 mg/d

FOTOPROTECCIÓN  
~~HXQ 200 mg/d~~

DICIEMBRE 2015  
Asintomático

Leuco 2320 (N 820, L 1200 pero valor ref. >1000), plaq. 252000. C3 y C4 normales. ANA 1/160

MAYO 2016  
Asintomático

Leuco 2320 (N 820, L 1200 pero valor ref. >1000), plaq. 252000.  
ANA 1/320, C4 13,1, C3 94,9

DESDE ENTONCES TOMA LA HXQ A DIARIO...  
Asintomático con HM normal, DNAds y complemento normales

# QUÉ DEBEMOS SABER SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

- Puede ser un **lupito** o el **Lobo Feroz** pero un lupito puede transformarse en cualquier momento.
- El diagnóstico se basa en **criterios clasificatorios**, NO SON DIAGNÓSTICOS.
- La **actividad se mide mediante criterios clínicos y analíticos**:
  - \* RFA, hipergammaglobulinemia, antiDNAs, complemento. **ANA no actividad.**
  - \* ESCALAS DE ACTIVIDAD: SLEDAI, ECLAM
- El **daño crónico** se evalúa mediante el **SLICC/ACR**.
- Ante un LES, **SIEMPRE INICIAR TRATAMIENTO CON HXQ!!!!**
- Un **tratamiento precoz con HXQ** mejora el pronóstico, riesgo de complicaciones severas, dism. el número de brotes, de dosis de corticoides y de necesidad de IS y previene el daño orgánico. Además, tiene efectos antitrombóticos y sobre la pérdida de masa ósea (Ruiz-Irastorza, G, Ann Rheum Dis 2010 Jan; 69(1):20-8).
- El tratamiento con **HXQ** siempre debe asociarse a **controles oftalmológicos** y debe mantenerse, incluso, en el **embarazo y lactancia**, sobre todo en madres Ro (+) en las que previenen la aparición de Lupus neonatal y BAV congénito.
- Reducir siempre la dosis de corticoides a dosis seguras (**Pred ≤ 5 mg/d**) y si en necesario, introducir **IS precozmente o usar minibolos de MP.**

# ESQUEMA TERAPÉUTICO GENERAL DE FÁRMACOS MÁS USADOS EN LES

FÁRMACO	INDIC.	RAM	MONITORIZACIÓN
AINEs (corta durac.)	Síntomas constitucionales, artritis, serositis	Sangrado digestivo, toxicidad hepática y renal, HTA	- Control clínico (toma de TA domiciliaria) - HM, BQ con creat. Y función hepática, orina.
CT (< dosis posible mant.; mejor bolos)	Casi todas las manifestaciones clínicas a dosis variables	HTA, DM, dislipidemia, hipokalemia, osteoporosis, necrosis avascular, catarata, aumento de peso, infecciones, edemas	- Control TA, peso y glucemias - BQ con glucosa y perfil lipídico - DEXA basal y anual
HXQ	TODOS!!!! MANTENER EN EMBARAZO	Daño macular	Examen oftalmológico (FO y campos visuales) al inicio y periódicamente
MTX	Manifestaciones cutáneas, astenia, artritis, serositis leve...	Intol. digestiva (vo), mielosupresión, fibrosis hepática y pulm., hepatotoxicidad, TERATOGENIA	Hemograma, BQ con función hepática.
AZA	Cutáneo, GN lúpica (mantenim.), hematológica y sistémica leve-moderada.	Mielosupresión, hepatotoxicidad, SLP. SEGURO EN EMBARAZO	HM/2-4 sem y después cada 1-3 meses. HM y BQ hepática.
MMF	Cutáneo refractario, GN, hematológica severa.	Mielosupresión, inmunosupresión	HM y BQ básica con perfil hepático
CFM (± RTX)	GN, neurolupus, alt. hematológ. y pulm. severas, miocarditis vasculitis intestinal...	Mielosupresión, SMP, neoplasia (vesical), infecc., cistitis hemorrágica, infertilidad secundaria	- Hemograma (toxicidad y reajuste de dosis) y orina mensuales - Orina periódicamente y citología si hematuria.





# Mayo 2016: Mujer 44 años remitida por Raynaud.

<b>AF</b>	Madre con ictus hemorrágico con 69 años.
<b>AP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ferropenia desde la juventud por menstruaciones.</li><li>- Púrpura en la infancia que se resolvió.</li><li>- Microangiopatía isquémica focal de retina OD hace unos meses.</li></ul>
<b>EA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Raynaud Enero 2016, 1º en punta de índice derecho con generalización posterior.</li><li>- Edema en manos.</li><li>- Posible fotosensibilidad.</li></ul>
<b>EF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Edema de dedos sin esclerodactilia. Eritema periungueal sin pitting hemorrágico.</li><li>- No podemos hacer capilaroscopia por uñas pintadas.</li></ul>
<b>PPCC</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Analítica: HM y BQ normales. VSG y PCR normales. Orina normal.</li><li>- Autoinmunidad: ANA 1/320, FR 16,5, ENA (+) sin especificar.</li></ul>



ENERO 2016

- Raynaud
- Edema en manos.
- Fotosensibilidad.

Nifedipino 30 mg/d +  
AAS 100 mg/d.

Pred y MTX.  
(miedo)

MARZO 2017

Clínicamente, mucho mejor  
pero PARESTESIAS FACIALES  
bilaterales cambiantes

Eco cervical: aum. Parotídeo y  
submandibular dcho. y  
adenopatías inflamatorias.

ENERO 2017

- Raynaud peor
- **Aumento parotídeo**
- **Artralgias** manos,  
muñecas y tobillos,  
rigidez matutina.

- Pred 7,5 mg → 5mg  
(reducc. cada 15d)
- HXQ 200 mg/d
- MTX 7,5 mg/sem
- Folato semanal
- Parche NTG

~~Nifedipino 30 mg/d~~  
(edemas)

Screening TC TAP, PFR  
y ETT (prolapso mitral  
ligero y derrame  
pericárdico leve  
crónico)

- Gabapentina y Citalopram
- AAS → NCA.
- ENFERMA NO IS

MAYO 2017

- TC craneal: imagen  
hiperintensa semioval izq.  
¿sangrado?
- RM craneal c/c:  
malformación vascular  
mixta izq. Compatible con  
anomalía venosa y  
cavernomas

**NEURALGIA TRIGÉMINO**  
+  
**CAVERNOMATOSIS  
FAMILIAR**

NOV 2017

- Raynaud peor
- Parestesias similares.
- HT subclínico no autoinmune.

- Levotiroxina 25 mcg/d
- Pred 5 mg/d
- Bosentán 31,25 mg/12h (Off-label)
- NTG tópica 0,2% manos

~~Gabapentina y Paroxetina~~  
HXQ (cefalea, molestias oculares)

DIC 2017-MAYO 2018

Sin cambios salvo ligera disfagia.

- Control ETT sin derrame.
- EED: rigidez esofágica

- Levotiroxina 25 mcg/d
- Pred 5 mg/d
- Bosentán 31,25 mg/12h (Off-label)
- NTG tópica 0,2% en manos.
- Omeprazol 20 mg/d
- Lorazepam 1 mg/d

SEPT 2018

Estable

PENDIENTE NCA

RM craneal: cavernomatosis cerebral múltiple en cerebelo, protuberancia, ambos hemisferios

# ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE LA ENF. MIXTA DEL TEJ. CONECTIVO (EMTC)

- Enf. poco prevalente, siendo una mezcla de LES, AR, ES y miopatía inflamatoria.
- Evoluciona a lo largo del tiempo, en muchas ocasiones hace una LES o ES pero en general con curso más benigno, sin afectación renal ni del SNC pero más frecuente HAP.
- Síntomas predominantes: Raynaud severo (capilaroscopia ES), artralgias, mialgias y edema de manos.
- Pueden desarrollar clínica severa como HAP (mayor causa de muerte), neuropatía del trigémino, PM severa, artritis, meningitis aséptica o gangrena).
- Autoinmunidad: ANA patrón moteado con antiRNP (+). Siempre hay que descartar ES.
- Tto según sintomatología, intentando evitar una dosis alta acumulada de CT y usando HXQ e IS.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS

**ALARCÓN-SEGOVIA** (S 63%, E 86%)

**A. Criterios serológicos:** RNP $\geq$ 1/1600

**B. Criterios clínicos**

1. Manos hinchadas (puffy fingers)
2. Sinovitis
3. Miositis/mialgias
4. Raynaud
5. Acroesclerosis

**EMTC: criterio A +  $\geq$ 3 criterios B** (incluyendo miositis o sinovitis)

**KAHN**

**A. Criterios serológicos:** RNP títulos altos + ANA moteado  $\geq$ 1/1200

**B. Criterios clínicos**

1. Manos hinchadas (puffy fingers)
2. Sinovitis
3. Miositis
4. Raynaud

**EMTC: criterio A + Raynaud +  $\geq$ 3 criterios B**

# 30 Octubre 2017: Hombre 38 con dolor abdominal

**AF** Hermana Sínd. Sjögren. 2 hijos sanos.

**AP** Fumador 15 cig/d (CA 35 paq/a).  
Montador de pladur.

**EA**

- Dolor abdominal cólico con empeoramiento postprandrial de 2m evolución
- Hiporexia y pérdida de 6 Kg
- Febrícula vespertina (37,5°C) y cefalea
- Poliartralgias inflamatorias en manos y rodillas desde hace años

**EF** TA 150/95. Eritema malar. Molestias abdominales y adenopatías rodaderas cervicales, axilares e inguinales.



# ESTUDIO INICIAL

<b>Analítica</b>	<p>HM: Hb <b>12,5 (N&gt;13)</b>, plaquetas <b>143000</b>, resto normal. Frotis normal. <b>Coombs directo IgG (+)</b>, haptoglobina <b>311,7</b>, ferritina <b>933,4</b>. <b>VSG 38</b>, PCR <b>6,4 (N&lt;5)</b>.</p> <p>BQ: urea 40, creat. <b>1,08 (basal 0,6)</b>, Mg 2,2, prot. 5,8, Alb. <b>2,36 g/dl</b>, LDH 280, FA 70, Tg 278. MMTT: Ca <b>125 75,2</b>, B2MG <b>7</b>.</p> <p>Inmunología: <b>hipergammaglobulinemia policlonal</b>. ANA <b>&gt;1/320</b> (homogéneo), <b>antiDNAds (+)</b>, C3 <b>0,36 (N&gt;0,81)</b> y C4 <b>0,05 (N&gt;0,13)</b>. AL, aCL y aB2GPI (-).</p>
<b>Orina (sistem.)</b>	<p><b>Proteínas 600 mg/dl → (HUVR 3771 mg/l)</b>, hematías <b>150 → 300 (25-50/campo)</b> con <b>dismorfia</b>, leucocitos <b>25-50/campo</b>.</p>
<b>Micro</b>	<p>Serologías (-) salvo IgG VEB. HC y urocultivo (-). Mantoux (-).</p>

## TC TAP c/c iv:

- **Poliserositis** (pleural bilateral, pericárdica, peritoneal, mesentérica, retroperitoneal y entre asas).
- **Adenopatías** de tamaño patológico axilares e ilíacas ext. Bilaterales y en hilio hepático

**ALTA SOSPECHA CLÍNICA DE LES: CRITERIOS  
CLASIFICATORIOS ACR** Arthritis Rheum, 1982;25:1271-77:

1. **Erupción malar**
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras bucales
5. **Artritis no erosiva  $\geq 2$  articulaciones**
6. **Serositis**
7. **Afectación renal: Proteinuria persistente  $> 0,5$  g/día o mayor de 3+ / Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos**
8. Afectación neurológica: convulsiones o psicosis
9. **Afectación hematológica:**
  - **Anemia hemolítica con reticulocitosis**
  - Leucopenia  $< 4.000/mm^3$  en dos o en más ocasiones
  - Linfopenia  $< 1.500/mm^3$  en dos o más ocasiones
  - Trombocitopenia  $< 100.000/mm^3$
10. **Alteración inmunológica (+): Anti-ADNs/Anti-Sm/AFL (aCL/FA)**
11. **ANA (+)**

**5/11 CRITERIOS ACR (+/- Inmunológicos)**

**CRITERIOS CLASIFICATORIOS SLICC** Arthritis Rheum

2012;64(8): 2677-2686.

1. **Lupus cutáneo agudo o subagudo**
2. Lupus cutáneo crónico discoide
3. Úlceras bucales
4. Alopecia no cicatricial
5. **Sinovitis  $\geq 2$  articulaciones**
6. **Serositis**
7. **Afectación renal: Proteinuria persistente  $> 0,5$  g/día o cilindros hemáticos**
8. Afectación neurológica: convulsiones , psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis neuropatía, sínd. Orgánico cerebral
9. **Anemia hemolítica autoinmune**
10. Leucopenia  $< 4.000/mm^3$  o Linfopenia  $< 1.000/mm^3$
11. Trombocitopenia  $< 100.000/mm^3$
12. **ANA**
13. **AntiDNAs**
14. **AntiSm**
15. **aPL**
16. **Hipocomplemetemia**
17. **Coombs (+) sin anemia**

**5-6 /17 CRITERIOS SLICC (+/- Inmunológicos)**



# SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) INSTRUMENT SCORE

Check box: if descriptor is present at the time of visit or in the preceding 10 days.

Check if			
Wt	Present	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset (last 10 days). Exclude metabolic, infectious or drug cause, or seizure due to past irreversible CNS damage.
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations; incoherence; marked loose associations; impoverished thought content; marked illogical thinking; bizarre, disorganized or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual disturbance	Retinal and eye changes of SLE. Include retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid. Exclude hypertension, infection or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor deficits of cranial nerves. Include vertigo due to lupus.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus headache	Severe persistent headache but must be nonresponsive to narcotic analgesics.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of stroke. Exclude arteriosclerosis or hypertensive causes.
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	New onset of nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or other signs of vasculitis.
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	New onset of joint pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Ongoing muscle pain/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary casts	New onset of granular or red blood cell casts.
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	New onset of red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	Rash	Ongoing inflammatory lupus rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	Ongoing abnormal, patchy or diffuse loss of hair due to active lupus.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal ulcers	Ongoing oral or nasal ulcerations due to active lupus.
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Classic and severe pleuritic chest pain or pleural rub or effusion or new pleural thickening due to lupus.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Classic and severe pericardial pain or rub or effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low complement	Decrease in CH50, C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38°C. Exclude infectious cause.
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm <sup>3</sup> .
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 white blood cells/mm <sup>3</sup> . Exclude drug causes.

\_\_\_\_\_ TOTAL SCORE (Sum of weights next to descriptors marked present)

## PUNTUACIÓN

0: no actividad

1-5: actividad ligera

6-10: actividad moderada

11-19: actividad alta

≥20: actividad severa

**SLEDAI 27 PUNTOS (ACTIVIDAD MUY SEVERA)**



## EVOLUCIÓN

Persistencia de HTA (TA 144/110) a pesar de optimización antihipertensiva.

Recorte de diuresis (300 cc en las últimas 12h) con creat 0,6 → 1,09.

Desarrollo de edemas en el contexto de sínd. Nefrótico.

### TRATAMIENTO:

- SUERO GLUCOSALINO 1500 cc/24h.
- LOSARTÁN 50 mg, 1 comp. cada 12h.
- FUROSEMIDA 20 mg, 1 amp. /12h.
- AMLODIPINO 10 mg en desayuno si precisa.
- MP 125 mg, 1 bolo diario iv.
- HXQ 200 mg, 1 comp. /12h.
- OMEPRAZOL 20 mg, 1 comp. /24h.
- ENOXAPARINA 4000 UI sc/24h.

**TRASLADO A NEFROLOGÍA  
(HUVR)**

## OCTUBRE 2017: NEFROLOGÍA (HUVR)

**ETT** Ligera hipertrofia del septum basal.

**EDA**

- Deformidad péptica crónica del bulbo duodenal.
- Duodenitis eritematosa difusa péptica → AP.

**Bx ganglionar axilar dcha.** Linfadenitis reactiva inespecífica.

**Bx renal** 42 GM

- Cronicidad baja: 1 esclerosado, 1 semiluna epitelial y 2 semilunas fibrosas.
- Actividad intensa: Casi todas lesiones activas con proliferac. mesangial, depósitos hialinos con asas de alambre y abundantes PMN en penacho glomerular.
- Túbulos y vasos sin hallazgos relevantes.
- IFD: Depósito 3+/3+ difuso, mesangial y periférico de IgG y C3 así como de C1q, Lambda, IgA y Kappa. IgM 1+/3+

**NL PROLIFERATIVA DIFUSA ACTIVA (A) EN >50% GM (NL IV)**

## NEFROLOGÍA (HUVR) 8/11/17 → 2x500 mg iv MP + CFM 1g (mensual)

### Otros ttos

- Remitir a Medicina Preventiva para vacunaciones (Haemophilus y neumococo).
- Pred 50 mg en dosis descendente (tras 1 m, 10 mg/2 sem. hasta 20 mg/d → 5 mg/2 sem hasta 10 mg/d.
- Cotrimoxazol 800/160 mg a días alternos
- Losartán 100 mg/24h, Manidipino 10 mg/24h, Omeprazol 20 mg/24h.

## EVOLUCIÓN DESDE ENTONCES...

### ASINTOMÁTICO EN TODO MOMENTO

**Feb 2018:** Creat 1,15 (FG 80), prot 24h 2002 mg, hematuria, HM normal, VSG 48, C3 y C4 normales. Pred 10 mg/d.

**Mar 2018:** creat 0,97 (FG 97,9), prot 24h 1290, hematuria, HM normal, VSG 38, C3 y C4 normales. Pred 10 mg/d.

**Abril 2018:** creat 1,25, FG 72,1, orina no disponible, HM normal, VSG 27, C3 y C4 normales → MANTENIMIENTO con MMF 2000 mg/d y Pred 5 mg/d.

**Mayo 2018:** creat 0,87, FG 108,7, sistemático con hematuria sin proteinuria, Hmnormal, VSG 36, C3 y C4 normales. Pred 5 mg/d.

**Jun 2018:** creat 1,01, FG 93,3, prot 24 h 441 sin hematuria, HM y VSG normales, C3 y C4 normales. Pred 5 mg/d.

**Jul 2018:** creat 1,05, FG 89, prot 24h 902 con hematuria, HM y VSG normales, C3 y C4 normales. AUM. PROT. >50% → RTX????

**Finales Jul 2018:** creat 1,11, FG 87,4, prot 360 sin hematuria, resto normal.

**Tabla 2** Clasificación de la nefritis lúpica según *ISN/RPS* (2003)

**Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima:** glomérulos normales con microscopía óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia

**Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial:** hiper celularidad y expansión mesangial leve, en la microscopía óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopía electrónica

**Clase III. Nefritis lúpica focal<sup>a</sup>:** lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- Clase III (A): lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante)
- Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal)

**Clase IV. Nefritis lúpica difusa<sup>b</sup>:** lesiones en >50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, la lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando >50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones) En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa)
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa)
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa)
- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa)

**Clase V. Nefritis lúpica membranosa:** engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

**Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada:** con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual

<sup>a</sup> Proporción de glomérulos con lesiones activas o esclerosadas.

<sup>b</sup> Proporción de glomérulos con semilunas y/o necrosis fibrinoide.

Tabla 4 Lesiones activas o crónicas

Lesiones activas<sup>a</sup>

-Glomerulares

1. Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares
2. Cariorrexis y necrosis fibrinoide
3. Semilunas celulares
4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopía óptica)
5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular

-Túbulo-intersticiales

1. Infiltración células mononucleares

Lesiones crónicas<sup>b</sup>

-Glomerulares

Esclerosis glomerular (segmentaria o global)

Semilunas celulares

-Túbulo-intersticiales

Fibrosis intersticial

Atrofia tubular

<sup>a</sup> Actividad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. La necrosis fibrinoide y las semilunas pueden alcanzar 6 puntos cada una de ellas. Máxima puntuación: 24.

<sup>b</sup> Cronicidad: cada variable se puntúa de 0 a 3+. Máxima puntuación: 12.

# GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

## **CORTICOIDES**

- Menor dosis y tiempo posibles.
- Formas graves: MP 250-1000mg como inducc. (no consenso)
- Descenso rápido vo y mant. Pred  $\leq 5$  mg/d
- Considerar efectos genómicos (indeseables, dosis  $> 30$  mg) y no genómicos ( $> 100$  mg,  $>$  rapidez y potencia)

## **SIEMPRE HXQ**

Revisión oftalmológica al inicio y anualmente, sobre todo  $D_{acum} > 1000g$

## **IECAs/ARA II y pérdida de peso**

## **CONTROL FRCV (TA $< 130/80$ mmHg)**

**IBPs** si AP de enf. ulcerosa o tratamiento con CT

## **PROTECCIÓN ÓSEA**

- **CALCIO (1-1,5 g/d)/VITAMINA D** si CT
- **BIFOSFONATOS** en  $> 50a$  con CT  $> 3m$  o AP de fracturas

## **PROTECCIÓN OVARICA Y ANTICONCEPCIÓN**

- Analógos GnRH mujeres  $> 35a$  y CFM  $> 10g$  (leuprolide mensual im)
- No ACO con estrógenos

**PROFILAXIS P. JIROVECCI** (Trimetoprim 800 mg/Sulfametoxazol 400 mg/48h)



# TRATAMIENTO NL (ISN/RPS) SEGÚN CLASE HISTOLÓGICA

TIPO	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO
<b>I Mesangial mín</b>	No tratamiento. Vigilancia	Según clínica extrarrenal
<b>II Mesangial prolif.</b>	No salvo si proteinuria >1-2g/d o deterioro renal	Pred ≤0,5 mg/kg/d ±IS (AZA o MMF) x6-12m
<b>III (A y A/C) Focal</b> <b>IV (A y A/C) Difusa</b>	<p>1. CORTICOIDES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pulsos MP 250-1000 mg x3d (proliferativa extracapilar y/o FRA) → Pred vo 0,5 mg/d</li> <li>- Pred 1 mg/kg/d (máx. 60 mg/d)</li> </ul> <p>2. CFM PULSOS Iv (elecc. Si creat &gt;3 mg/dl o AP con necrosis fibrinoide/semilunas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pauta clásica: 750 mg/m<sup>2</sup>/mes x6m</li> <li>- Pauta NHS (ELNT): 500 mg/15 d x3m (+MP 750 mg iv en cada bolo + Pred 0,5 mg/Kg/d vo x 4 sem)</li> </ul> <p>3. MMF (ALMS raza negra e hispanos) Iniciar 500 mg/12h y aumentar progresivamente hasta 2-2,5 g/d</p>	<p>ELECC.: Pred mant (≤10 mg/d) + MMF 1,5-2 g/d (mejor que AZA 1,5-2 mg/kg/d)</p> <p>TIEMPO: 2 años tras remisión mínimo. Algunos autores recomiendan hasta 5 años .</p>
<b>V Membranosa</b>	<p>1. Pred 1 mg/kg/d (máx. 60 mg/d) y pauta desc. como en IV.</p> <p>2. IS: CFM ó MMF (dosis III y IV). También CyA (2-5 mg/kg/d). Menos evidencia AZA y Tacrolimus (0,1-0,2 mg/kg/d)..</p>	Pred bajas dosis + MMF/CyA/Tacrolimus/AZA (mismas dosis que en III y V)
<b>VI Esclerosis</b>	Tto soporte, diálisis, Tx renal sin actividad	

ELNT: Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2121-31 → Mantenimiento (MAINTAIN) Ann Rheum Dis 2016;75:52.

ALMS Rheumatology (Oxford). 2010;49(1):128-40

## CRITERIOS DE RESPUESTA/RECIDIVA NL

CRITERIOS DE RESPUESTA	
PARCIAL (FG estable ( $\pm 25\%$ ) o mejor)	Prot <sub>o</sub> >3,5 g/d $\rightarrow$ <3,5 mg/d
	Prot <sub>o</sub> <3,5 g/d $\rightarrow$ $\downarrow$ >50%
COMPLETA	FG $\geq 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ( $\downarrow$ a nivel basal ( $\pm 15\%$ si FG < 60)), prot <sub>o</sub> < 0,5 g/d, sedimento inactivo y alb <sub>p</sub> > 3 g/ml

Tabla 10 Criterios de recidiva

Recidiva leve	Recidiva moderada	Recidiva grave
<p><math>\uparrow</math> hematíes/campo en sedimento de &lt;5 a &gt;15, con <math>\geq 2</math> hematíes dismórficos en campo de gran aumento</p> <p>y/o</p> <p>aparición de <math>\geq 1</math> cilindro hemático, leucocituria (sin infección urinaria), o ambos</p>	<p>Si la creatinina basal es:</p> <p>&lt;2 mg/dl, <math>\uparrow</math> de 0,2-1 mg/dl</p> <p><math>\geq 2</math> mg/dl, <math>\uparrow</math> de 0,4-1,5 mg/dl</p> <p>y/o</p> <p>Si el cociente Pr/Cr es:</p> <p>&lt;0,5, <math>\uparrow</math> de <math>\geq 1</math></p> <p>0,5-1, <math>\uparrow</math> de <math>\geq 2</math>, pero con incremento absoluto inferior a 5</p> <p>&gt;1,</p> <p><math>\uparrow</math> de 2 veces con cociente Pr/Cr &lt;5</p>	<p>Si la creatinina basal es:</p> <p>&lt;2 mg/dl, <math>\uparrow</math> de &gt;1 mg/dl</p> <p><math>\geq 2</math> mg/dl, <math>\uparrow</math> de &gt;1,5 mg/dl</p> <p>y/o</p> <p>un cociente Pr/Cr &gt;5</p>





## NEFRITIS LÚPICA Y EMBARAZO

- Pueden quedarse embarazadas mujeres con NL en remisión, al menos parcial, ( $\geq 6m$ ) sin deterioro de función renal y de forma consensuada.
- CI embarazo en ERC avanzada.
- Modificar previamente tratamiento de base para evitar teratogenia.
- AAS antes de la semana 12 para dism. riesgo de preeclampsia/pérdidas fetales.
- Fármacos que pueden usarse durante el embarazo:
  - HXQ
  - Corticoides
  - AZA
  - Antihipertensivos: alfametildopa, labetalol, nifedipino.
  - Anticalcineurínicos: CyA (ojo con colestasis) y Tacrolimus (DM gestacional)

## NEFRITIS LÚPICA REFRACTARIA O RECIDIVANTE

- Si recidiva grave o moderada tras respuesta completa  $\rightarrow$  repetir el esquema previo.
- Si no respuesta tras la inducción, cambiar de MMF a CFM o viceversa. Si GNRP  $\rightarrow$  RTX 1g 0 y 15d (LUNAR), anticalcineurínicos o Ig solos o en combinación.
- ABATACEPT ACCESS (bloqueo coestimulador CTLA-4-Ig) junto a CFM o MMF  $\rightarrow$  No mejora las respuestas

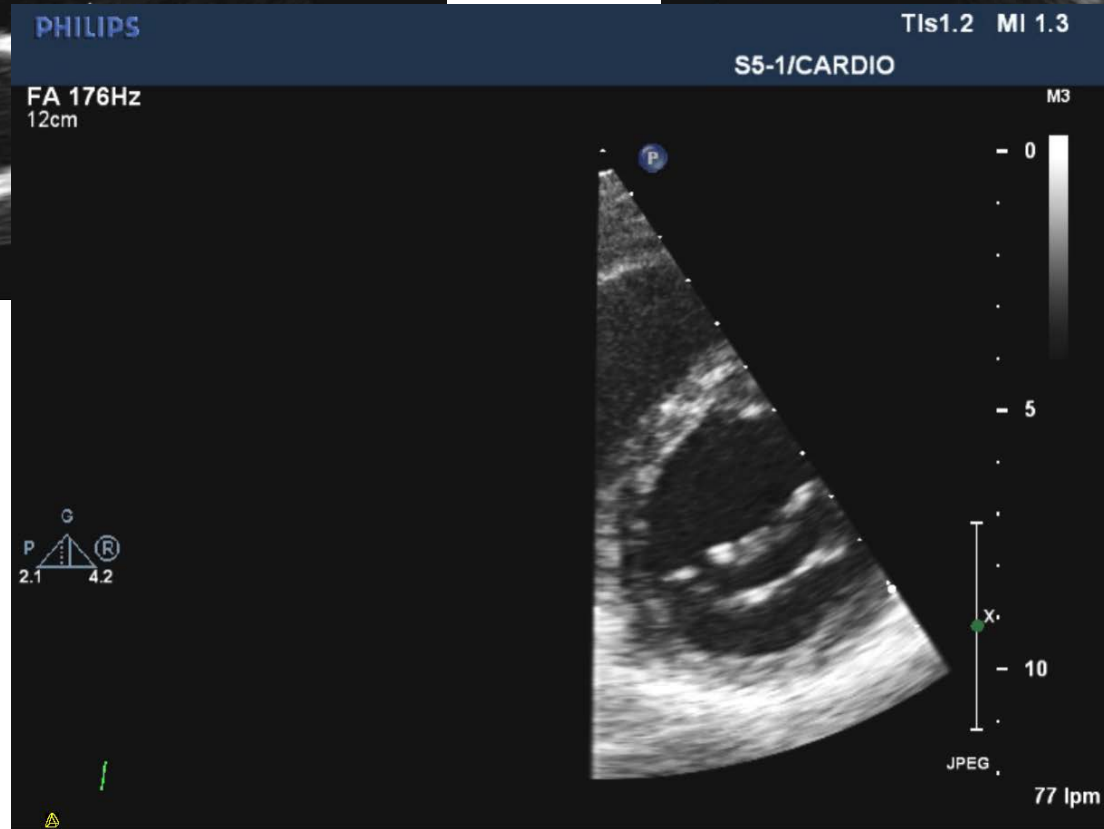
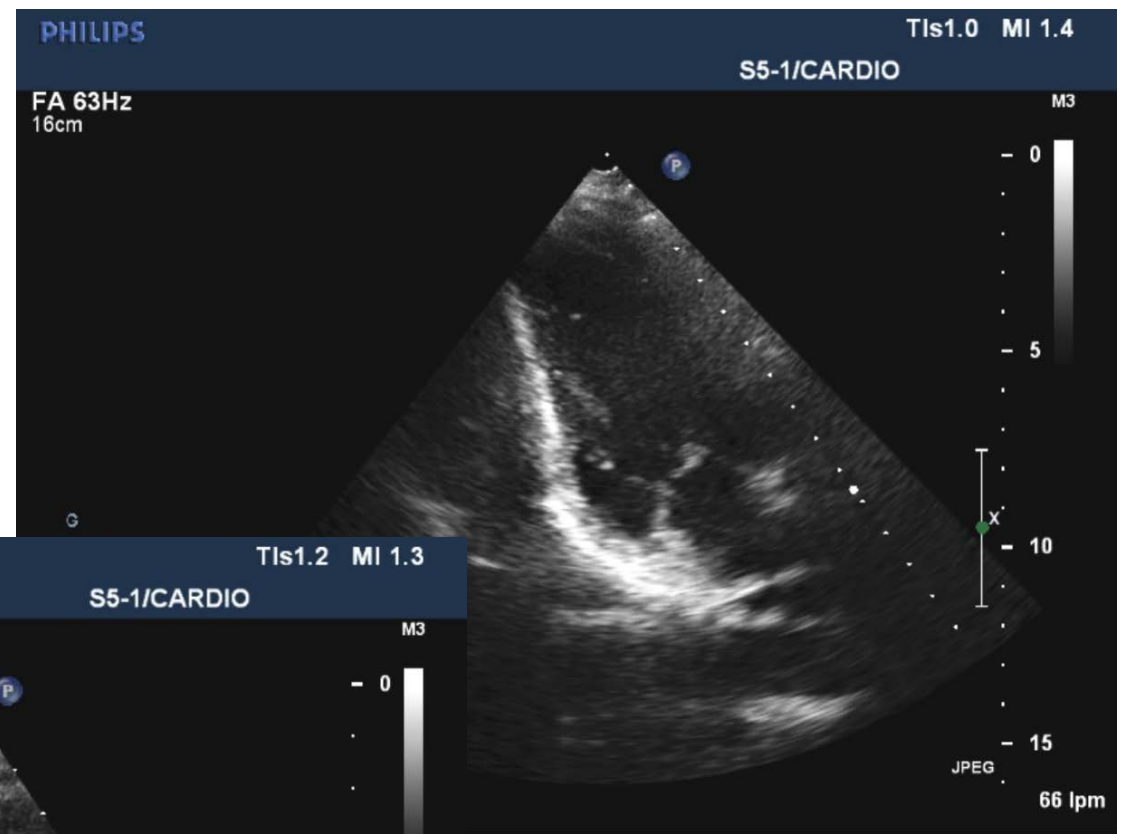
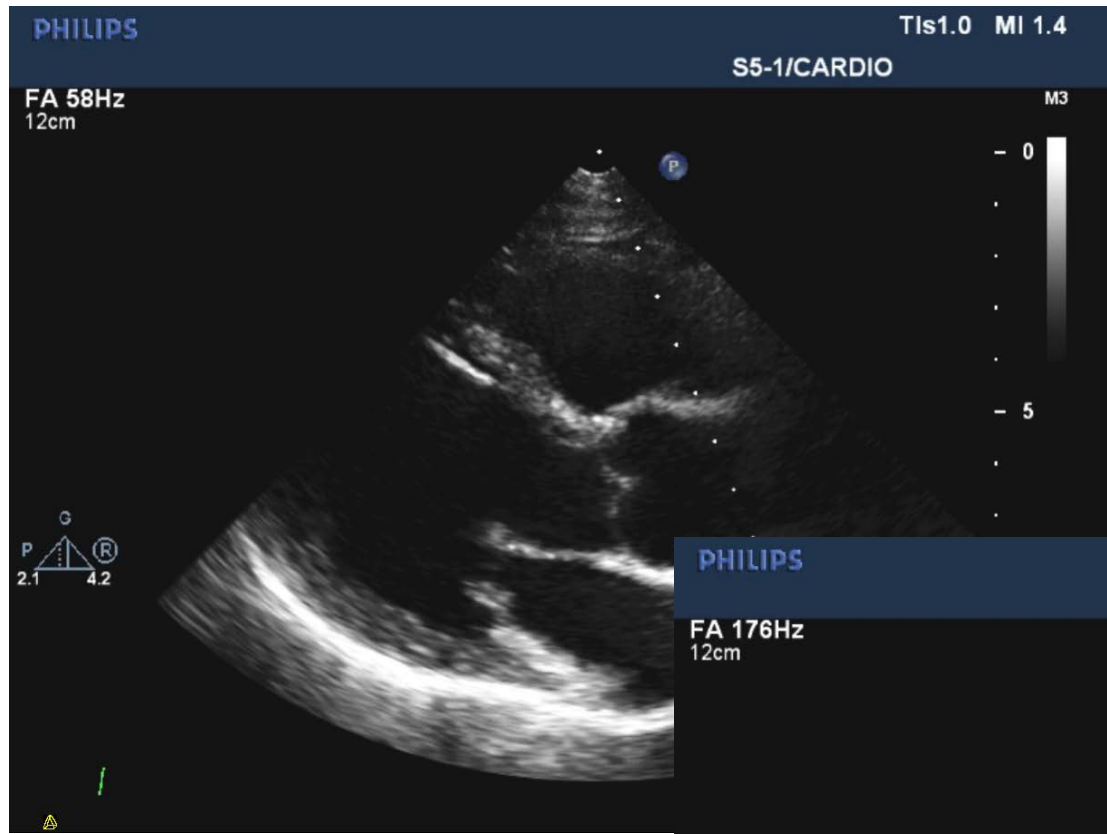
# Sept 2017: Mujer 41 años remitida por P<sup>a</sup> obstétrica

<b>AF</b>	Padre con enf. de Chron.
<b>AP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tiroiditis de Hashimoto antiTPO (+)</li><li>- IQ: histerectomía + DA (preservación ovárica) por mioma.</li><li>- Tto habitual: Levotiroxina 25 mcg, 1,5 comp./d.</li></ul>
<b>EA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- TTPa alargado en estudio preanestésico.</li><li>- H<sup>a</sup> ginecológica/obstétrica: 5 embarazos:<ul style="list-style-type: none"><li>1<sup>o</sup> y 2<sup>o</sup> → Aborto 1T.</li><li>3<sup>o</sup> con AAS + HBPM profiláctica → Aborto 1T.</li><li>4<sup>o</sup> preeclampsia precoz (edemas e HTA severa) → muerte fetal 2T por CIR con AP placentaria con datos de trombosis placentaria.</li><li>5<sup>o</sup> → aborto 1T (8 sem).</li></ul></li><li>- Cefaleas frecuentes y episodios de pérdida de visión monocular de segundos de duración.</li></ul>
<b>EF</b>	Normal.



## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Analíticas previas: TTPa 62,9 y 72,7”.
- Analítica en consulta: HM normal. VSG 19. Estudio anemias con Coombs normal. BQ: LDH 274, CT 244 (LDL 169), TSH 9,15 (T4 1,25 y TPO 241), resto normal. Orina normal.
- Autoinmunidad: ANA 1/320. AL (+) fuerte en 2 ocasiones, aCL IgG 240, aB2GPI IgG 354.
- Rx de tórax y ECG normales.
- Eco-Doppler de TSA: GIM 0,52 mm.
- RM: 3 lesiones puntiformes, hiperintensas en T2 y flair, una en el centro semioval izq. Y 2 en el derecho inespecíficas.
- Valoración oftalmológica normal.



## 1. SAF OBSTÉTRICO:

\*\*\* Criterios clínicos:

- Abortos de repetición (4 en 1T)
- Preeclampsia precoz
- Engrosamiento mitral ¿endocarditis de Libman-Sacks?

\*\*\* Criterios analíticos: TRIPLE POSITIVA (AL fuerte en 2 ocasiones y aCL y aB2GPI a títulos muy elevados en 1 determinación).

## 2. HIPERCOLESTEROLEMIA.



# CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE SAF

## CRITERIOS CLÍNICOS

1. Fenómenos trombóticos:  $\geq$  trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso confirmada mediante estudio de imagen, dopler o AP. En caso de AP, debe haber trombosis sin datos de vasculitis.

2. Manifestaciones obstétricas:

- $\geq 1$  muertes fetal  $>10$ sem con feto morfológicamente normal
- $\geq 1$  RN prematuro morfológicamente normal de  $>34$  sem por preeclampsia grave, eclampsia o insuf. placentaria grave.
- $\geq 3$  abortos consecutivos  $<10$  sem, excluidas causas en la anatomía materna, alteraciones hormonales o cromosómicas paternas y maternas.

## CRITERIOS DE LABORATORIO (siempre $\geq 2$ determ. separadas $\geq 12$ sem)

1. aCL IgG y/o IgM a títulos moderados/altos

2. AL (+)

3. Anti $\beta_2$ GPI IgM

### CI EMBARAZO SAF

- HAP severa (PAP  $\geq 50$  mmHg o sintomática).
- IC
- Insuf.renal (Creat. $\geq 3$  mg/dl)
- AP de preeclampsia grave o HELLP
- Ictus reciente ( $\leq 6$ m)
- Brote lúpico reciente ( $\leq 6$ m)

## TRATAMIENTO SAF (I)

### TROMBOPROFILAXIS 1ª

- LES y AAF ó SAF obstétrico sin AP trombosis: AAS 100 mg/d
  - AL (+) ± Anti $\beta_2$ GPI ± aCL (+) título altos: AAS 100 mg/d
- \*\*\* HXQ si LES

### TROMBOSIS AGUDA: ANTICOAGULACIÓN (HNF, HBPM → AVK)

### TROMBOPROFILAXIS 2ª

- **Trombosis + AAF (+) en 1 ocasión**: Valorar anticoagulación como ETEV sin SAF
- **SAF con ETEV**: AVK INR 2-3 indefinida
- **SAF con trombosis arterial**: AVK INR 2,5-3,5 indefinida
- **Trombosis recurrente a pesar de AVK**:
  - 1º Aumentar INR 2,5-3,5
  - 2º Asociar AAS 100 mg (+ HXQ si LES)
  - 3º Cambiar a HBPM (antiXa?)
  - 4º Asociar RTX

# TRATAMIENTO SAF EMBARAZO

## EMBARAZO

- **AAF (+) sin clínica de SAF:** AAS 100 mg/d preconcepcional (+HBPM si FR ETEV dte. embarazo)
  - **AAF (títulos bajos) sin criterios de SAF** (dudosa clínica): nada, (AAS±HBPM prof. Individualizado).
  - **SAF con AP trombosis:** Suspender AVK tras confirmar embatazo (siempre antes de sem. 6) y pasar a HBPM terapéutica (antiXa) + AAS 100 mg/d. Reiniciar AVK tras el parto.
  - **SAF obstétrico** ( $\geq 1$  pérdida fetal, preeclamsia grave o CIR): AAS 100 mg/d preconcepcional + HBPM prof.
  - **SAF obstétrico  $\geq 3$  abortos:** AAS 100 mg/d preconcepcional ( $\pm$ HBPM prof.)
  - **Fracaso tpco. previo:** escalada terapéutica: AAS 100 mg  $\rightarrow$  HBPM prof.  $\rightarrow$  HBPM tpca.  $\rightarrow$  (HXQ?)  $\rightarrow$  Ig iv (400 mg/kg/mes). Si pérdidas precoces, Pred 10 mg/d desde test (+) a sem. 14.
- \*\*\* Nota: Ro (+) en cualquier situación siempre HXQ preconcepcional.

## PARTO

- SIEMPRE VAGINAL SI ES POSIBLE.
- AAS hasta el parto y suspender HBPM si dinámica de parto o sangrado (12h antes parto).
- Alto riesgo trombótico: parto programado con HNF iv.

## TÉCNICAS REPRODUCC. ASISTIDA (x10 rg de trombosis)

- **AAF (+) sin clínica:** vigilancia ( $\pm$ HBPM profiláctica desde estimulación ovárica al parto, sobre todo si hiperestimulación).
- **SAF trombótico:** AVK  $\rightarrow$  HBPM antes de estimulación y después según apartado anterior.

## TRATAMIENTO SAF SITUACIONES ESPECIALES

### AFECTACIÓN VALVULAR

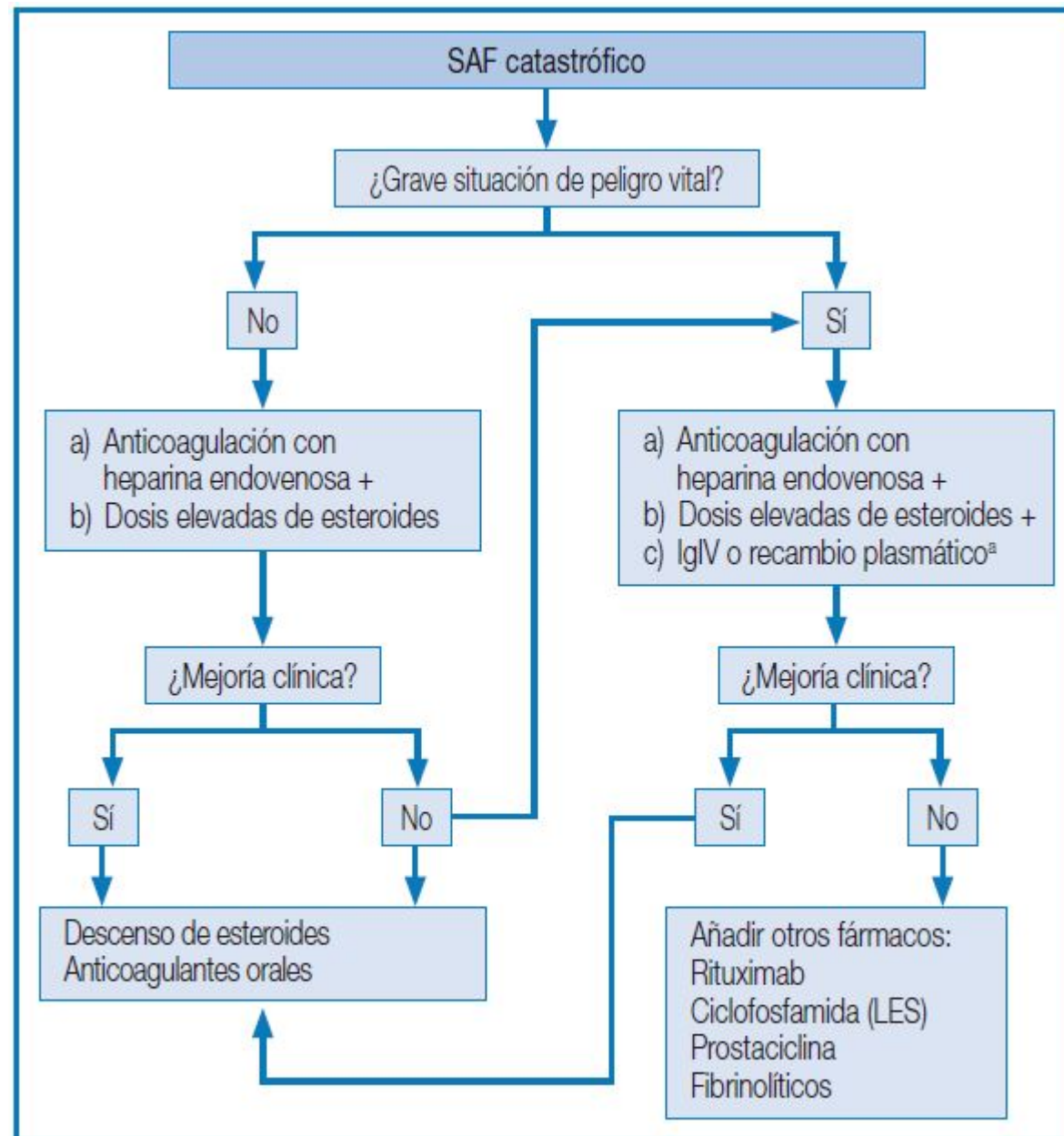
- Engrosam. valvular sin vegetaciones: AAS 100 mg/d
- Vegetaciones (endocarditis de de Libman-Sacks): AVK INR 2-3.

### MANIFESTACIONES NEUROLÓGICA

Lesiones EM-like, cefalea, corea, epilepsia, mielitis transversa, deterioro cognitivo...

- Portadores AAF: AAS 100 mg/d + tto sintomático.
- Valorar anticoagulación si empeoramiento sintomático o clínica severa.

**ALERGIA A AAS**: Clopidogrel.



<sup>(a)</sup> Especialmente indicado si se objetivan esquistocitos.  
IgIV: inmunoglobulinas intravenosas.

# Junio 2018: Mujer 72 con fiebre duración intermedia

**AF** Sin interés.

**AP**

- FAP anticoagulada y Prótesis Mi y Ao (1999) con disfunción sistólica ligera biventricular (FEVI 49%), alta prob. HAP, IT severa.
- Tto: Aldocumar, Furosemida 40 mg/d, Digoxina 0,25 mg/24h, Omeprazol 20 mg/d, Lorazepam 2 mg/d.

**EA**

- Fiebre vespertina 3-4 sem (máx 38°C) con sudoración profusa.
- Astenia y anorexia.
- Cefalea frontoparietal con dolor a la palpación.
- Debilidad muscular generalizada.

**EF** Afebril. ACR con tonos arrítmicos a 80 lpm, clicks valvulares y soplo diastólico panfocal.

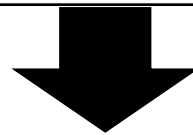


## PPCC

- HM: Leu 6190 (Mo 14%), Hb 10,3, resto normal.
- RFA: VSG 39 → 79 → 110; PCR 99 → 110 mg/l; β2MG 2,3.
- BQ: LDH 238 U/l, resto normal.
- Proteinograma, cadenas ligeras en plasma y orina, FR, ANA, ANCA y complemento normales.
- HC (3 tandas seriadas) y urocultivo (-).
- Mantoux (-)
- Serologías: Inmune a VHB, VHA, infección pasada por CMV y VEB. VIH, VHC, lúes, Brucella, Chlamydia spp. y Rickettsias (-).
- TC cuello, TAP (c/c iv): discreto enfisema, hernia hiatal gigante, 2 lesiones granulomatosas de pequeño tamaño hepáticas, quiste ovárico simple.
- ETT: sin datos de endocarditis.

# CRITERIOS CLASIFICATORIOS ACR ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

1. Edad de aparición  $\geq 50a$
2. Cefalea reciente o de características recientes
3. Alteración de la arteria temporal (hipersensibilidad o dism. pulso)
4. Elevación de VSG  $>50$  mm/h
5. Bx temporal con vasculitis (infiltrado de predominio polimorfonuclear o inflamación granulomatosa)



DEBEN CUMPLIRSE  $\geq 3$  CRITERIOS (S 93,5% y E 91,2%)

# ESQUEMA TERAPÉUTICO DEL HOSPITAL DE CRUCES

## INDUCCIÓN

### PULSOS DE MP iv (x3d) (Elección)

- Si clínica visual: 500-250 mg.
- No clínica visual: 125-250 mg.

### PREDNISONA vo:

- 20 mg/d x1 sem
- 15 mg/dx1 sem
- 10 mg/dx1 sem

### NO DISPONIBLE VÍA IV, PRED vo:

- Pred 30 mg/d x 1 sem
- Pred 20 mg/d x 1 sem
- Pred 15 mg/d x 1 sem
- Pred 10 mg/d.

- **AAS** 100 mg/d e **IBP**

- **MTX** 7,5-10 mg/sem (AZA si no tolerancia 2 mg/kg/d) + **folato** vo/sem.

**PREDNISONA ORAL (reducc. Semanal):** 10 mg/d → 8,75 mg/d → 7,5 mg/d

### CONTROL SÍNTOMAS Y RFA: bajar

### PREDNISONA vo:

- 7,5/5 mg/d x1 mes
- 5 mg/d x1 mes → Control
- 5/2,5 mg/d x 1 mes
- 2,5 mg/d x 1 año

### SI REFRACTARIA O NO CONTROL:

1. Aum. MTX a 15-20 mg/sem
2. CFM iv quincenal (500-350 mg)
3. Tocilizumab 162 mg/4 sem (asociado o no a MTX)

1. **RETIRAR MTX** (Dism. 2,5 mg/sem cada 2-3 meses.

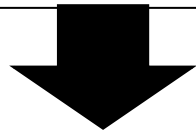
2. 2m tras suspenderlo, suspender Pred tras reducir a 2,5 mg/48h

## MANTENIMIENTO



## EVOLUCIÓN (2 meses después)

- La paciente ya estaba con Pred 10 mg/d totalmente asintomática.
- Analítica: HM con VCM 95,7, resto normal. VSG 9, PCR 6,2, ferritina 147,7, resto normal.



- Pred en pauta descendente lenta hasta 5 mg/d.
- Suspendimos Cotrimoxazol (Pred < 15 mg/d)





# Enero 2018: Hombre de 31 años remitido por fiebre de 3m

<b>AF</b>	Sin interés
<b>AP</b>	Contacto con caballos y perros.
<b>EA</b>	<p>Derivado por Infecciosos para estudio de episodios de fiebre de 2-3 días de evolución, vespertina con picos nocturnos de hasta 41°C y febrícula diaria de 37-37,5°C. Respuesta a antitérmicos pero no a varios ciclos de antibióticos y estudio Microbiológico completamente negativo. Además, refiere:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Astenia leve-moderada, sudoración profusa y poliartralgias (muñecas, rodillas y caderas) durante crisis.</li><li>- Anorexia y pérdida de 6 Kg.</li></ul>
<b>EF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Adenopatía inguinal rodadera de 0,5 cm (aumenta durante fiebre)</li><li>- ACR normal pero a 100 lpm.</li></ul>

# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

## HALLAZGOS ANALÍTICOS RELEVANTES:

- HM con Leucos 11580 (N 8700, Mo 1040), Hb 8,4 → 7,6 (VCM 78,7), Htc 27%, plaq. 388000. Coagulación normal.
- RFA: VSG 116 → 45, PCR 150,8 → 52. B2MG 3 mg/l.
- BQ general normal. Proteínas 7,7. MMTT normales. V12 y folato normales. Perfil férrico: hierro 9, IST 3,88%, ferritina 180. Hipergammaglobulinemia policlonal.
- Autoinmunidad complemento con estudio anticeliaquía normal.
- Estudio micorbiológico con serología ampliada, HC, Mantoux, Septifast, Ag galactomanano respiratorio (-).

**TC tórax (abdomen previo normal):** LM nódulo de 0,3 cm, espiculado, posiblemente cavitado no visible en TC previo. Bazo ligeramente agrandado.

**Eco abd.:** LHI ligeramente aumentado y bazo globuloso, en el límite superior.

**Ecografía testicular:** quiste epididimario izq. sin otros hallazgos.

**FBC con broncoaspirado** sin alteraciones pero con contaminación H. influenza. Citología y AP de broncoaspirado (-).

**ETT, EDA** (Bx gástrica infiltrado inflamatorio crón. inespecífico), **Colonoscopia** (Bx ileon terminal normal) y **EED** normales.



# EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (II)

- **PET-TC:** Aumento de captación difuso de MO de esqueleto axial y fémures de origen reactivo. Ligera captación en LM de 1 cm con SUV 1,14 (máx. 0,9), foco de hipercaptación en corteza temporal derecha y aumento de captación intestinal por aumento del peristaltismo.
- **RM craneal c/c** sin hallazgos.
- **FO** normal
- **EnteroRM** normal.
- **Estudio de MO:** material hiper celular con hiperplasia granulocítica por turn-over elevado.
- **Bx MO** sin hallazgos.
- **JAK2 y BCR/ABL** negativos.

## ESTUDIO GENÉTICO DE ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS: mutación heterocigota del gen TNFRSF1A P.r92.Q compatible con TRAPS.

R92Q	
Location in the gene	exon 4
Usual name <small>Name as first published or submitted to Infevers. May be different from the HGVS edited protein and sequence names.</small>	R92Q
HGVS protein name	p.Arg121Gln
HGVS sequence name	c.362G>A
rs Number	rs4149584
Sequence	<b>cDNA:</b> CTTGCACAGTGGACCGGGACACCGTGTGTGG
Alteration	Substitution
N base(s)	1
Base substituted	G>A
Consequence	Unknown
Functional tests	Unknown
N Controls	200
Technique(s) used	Sequencing Sanger
Change/define RFLP	Destroys NciI cc/sgg
Disease related symptoms in this patient	Symptomatic
Associated phenotype in this patient <small>a variant observed in symptomatic subjects does not imply its causal role.</small>	Early Arthritis TRAPS
Country of origin / Ancestry	Mixed (European populations) / <i>Caucasian</i>
Reference	Aksentijevich I Medline Abstract
Comment	normal TNFRSF1A shedding - Low penetrance mutation
Input date	2002-01-25
Contributed by	Catherine DODE

## INGRESO

Contactamos con expertos del Ramón y Cajal y del Hospital de Vigo y dudas con Enf. Still

- Pred 20 mg/d en desc.
- Omeprazol 20 mg/d
- Calcio/Vitamina D/24h
- Hierro oral/24h
- Sulfametoxazol 800 mg/Trimetoprim 160 mg/48h.

- ANAKINRA 100 mg sc/d
- Pred 7,5 mg-0-2,5 mg en pauta descendente hasta suspender.
- Omeprazol y Ca/vitD

ABRIL 2018  
Cefalea y artralgias al ↓  
Pred a 12,5 mg/d.  
HM normal, VSG 28, PCR 34.

## MARZO 2018

Excelente situación pero al ↓ Pred inicio de periodos alternantes de fiebre de 2-3 días con períodos sin fiebre de 2-3 días  
VSG 45, PCR 28,4, Hb 10,7, Htc 36%

- Pred 30 mg/d en desc.
- Omeprazol 20 mg/d
- Calcio/Vitamina D/24h
- Hierro oral/24h
- Sulfametoxazol 800 mg/Trimetoprim 160 mg/48h.

- ANAKINRA 100 mg sc/d
- Pred 0-0-5 mg.
- Omeprazol y Ca/vitD

FINAL ABRIL 2018  
Fiebre al alba de 40°C al ↓  
Pred 2,5 mg/d

## FINAL MARZO 2018

Asintomático tras ↑ Pred.  
VSG 28, PCR 9,2, Ferritina 322,7. Hb 12,5, Htc 42%

- PREDNISONA dividida en 2 dosis diarias en pauta descendente hasta 5 mg/d con descenso ≤5 mg/10d
- **SOLICITAMOS ANAKINRA**

- ANAKINRA 100 mg sc/d
- Pred 0-2,5-5 mg.
- Omeprazol y Ca/vitD

JUNIO 2018  
Sin fiebre ni astenia pero cefalea vespertina que cede con la toma de Pred.  
Hb 11,3, Htc 35%, VSG 96, PCR 85,2.

- **ANAKINRA 150 mg sc/d**
- Pred 0-2,5-5 mg.
- Omeprazol y Ca/vitD

JULIO 2018  
Asintomático  
Hb 10,8, Htc 35%, VSG 73, PCR 54,8. AA >8.

## AGOSTO 2018

Febrícula 37,2°C, cefalea,  
mialgias y astenia.  
VSG 54, PCR 64,6, ferritina  
214, Hb 11,3, Htc 38%

- ANAKINRA 150 mg sc/d
- Pred 2,5-2,5-5 → 2,5-0-5 mg
- Omeprazol y Ca/vitD

**¿CANAKIMUMAB?**



## ACTUALMENTE (SEPIEMBRE 2018)

Asintomático.

HM normal. VSG 19, PCR 14,3.

- ANAKINRA 150 mg sc/d
- Pred 1,25-0-5 x15d → 1,25-0-3,75 mg.
- Omeprazol y Ca/vitD

# ALGUNAS NOCIONES SOBRE LAS ENF. AUTOINFLAMATORIAS (EAI)

- Enf. **minoritarias monogénicas** (excepto PFAPA, poligénica) con un aumento descontrolado en la respuesta inflamatoria (inflamósoma)
- Alteración de la **inmunidad innata SIN participación de autoAb, LT ni Ag específicos**
- Edad de **inicio generalmente pediátrica** pero también en **adultos jóvenes (generalmente variantes de baja penetrancia)**
- Síntomas poco específicos pero siempre **aum. RFA, amiloide A plasmático** y generalmente existe leucocitosis y anemia de trastornos crónicos
- **ESTUDIO GENÉTICO DIFÍCIL DE INTERPRETAR** (Infevers y OMIM):
  - Variantes patogénicas o estructurales: claramente patológicas y generalmente formas más graves
  - Variantes de significado incierto:
    - (i) Penetrancia baja o incompleta: en formas leves-moderadas pero pueden estar presentes en poblac. General (>1%) y familiares asintomáticos
    - (ii) Nueva descripción: no hay datos funcionales ni segregación familiar
  - SNPs (polimorfismos de 1 nucleótido): no causantes de enfermedad. Presentes en población general
  - Mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas???
- **TRATAMIENTO**:
  - AINEs/corticoides en **brotes** aislados.
  - **Mantenimiento: colchicina (FMF), anti-IL1** y anti-TNF.



# PRINCIPALES ENF. AUTOINFLAMATORIAS EN ADULTOS

ENF.	GEN	HERENC.	VÍA PATOGÉN.	EDAD INICIO	DURAC. FIEBRE/ BROTE	ÁFECTAC.	TTO
<b>FMF</b>	MEFV	AR/AD	Inflamosoma	<20a (85%)	12-72h	Serosas, articular, cutánea	<b>COLCHICINA</b> Refractarios anti-IL1 o anti-TNF
<b>TRAPS</b>	TNFRSF1A	AD	NF-κB	3 años- adultos	1-4 sem	Muscular, articular, cutánea, ocular	AINEs, CT (si brotes esporádicos) <b>Anti-IL1</b> (elecc. sb anti-TNF)
<b>CAPS</b> - FCAS - MWS  - CINCA	NLRP3	AD	Inflamosoma	- >6m-adulto - Infancia- adultos  - Neonatal	12-48h 2-5d  Continuo con brotes	- Cutánea, ocular - Cutánea, ocular, abdominal, meníngea, sordera - Cutánea, articular, ocular, ósea, meníngea, oído int.	<b>CT, anti-IL1</b> <b>CT, anti-IL1</b>  <b>Anti-IL1</b>
<b>HIDS</b>	MVK	AR	Inflamosoma	1a-adultos	3-7d	Adenopatías, cutánea, mucosa, artic.	AINEs, CT, anti-TNF, anti-IL1

## ARTÍCULOS RECOMENDADOS

- Trujillo-Martín MM et al. **Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management**]. Med Clin (Barc). 2016 May 6;146(9):413.e1-14. PMID: 26975887.
- Ruiz Irastorza G et al. **Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (SEN)**. Nefrologia. 2012;32 Suppl 1:1-35. PMID: 22293933.
- Andreoli L et al. **EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome**. Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):476-485. PMID: 27457513.
- Ruiz-Irastorza G et al. **Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts**. Autoimmun Rev. 2017 Aug;16(8):826-832. PMID: 28564619.
- Rydén-Aulin M et al. **Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe**. Lupus Sci Med. 2016 Sep 6;3(1):e000163. PMID: 27651920.
- Danza Á et al. **Pregnancy in systemic autoimmune diseases: Myths, certainties and doubts**. Med Clin (Barc). 2016 Oct 7;147(7):306-12. PMID: 27143525.
- Gunnarsson R et al. **Mixed connective tissue disease**. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Feb;30(1):95-111. PMID: 27421219.
- Garcia D, Erkan D. **Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome**. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):2010-2021. PMID: 29791828.
- Dufrost V et al. **Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis**. Autoimmun Rev. 2018 Oct;17(10):1011-1021. PMID: 30103045.
- Hernández-Rodríguez J et al. **Monogenic autoinflammatory diseases: General concepts and presentation in adult patients**. Med Clin (Barc). 2018;150(2):67–74. PMID: 28923673.



- Enfermedades autoinmunes (Hospital de Cruces) → Guías de tratamiento con nuevas tendencias.
- Apptoinmunes (Hospital Universitario Son Llàtzer) → Criterios clasificatorios, calculadoras y escalas de actividad. Excelente relación autoanticuerpos y enfermedades.
- SER-SEMFYC algoritmos EAS: Guía por síntomas en forma de algoritmos. Adecuado para personas iniciándose en el conocimiento de las EAS/Atención Primaria.

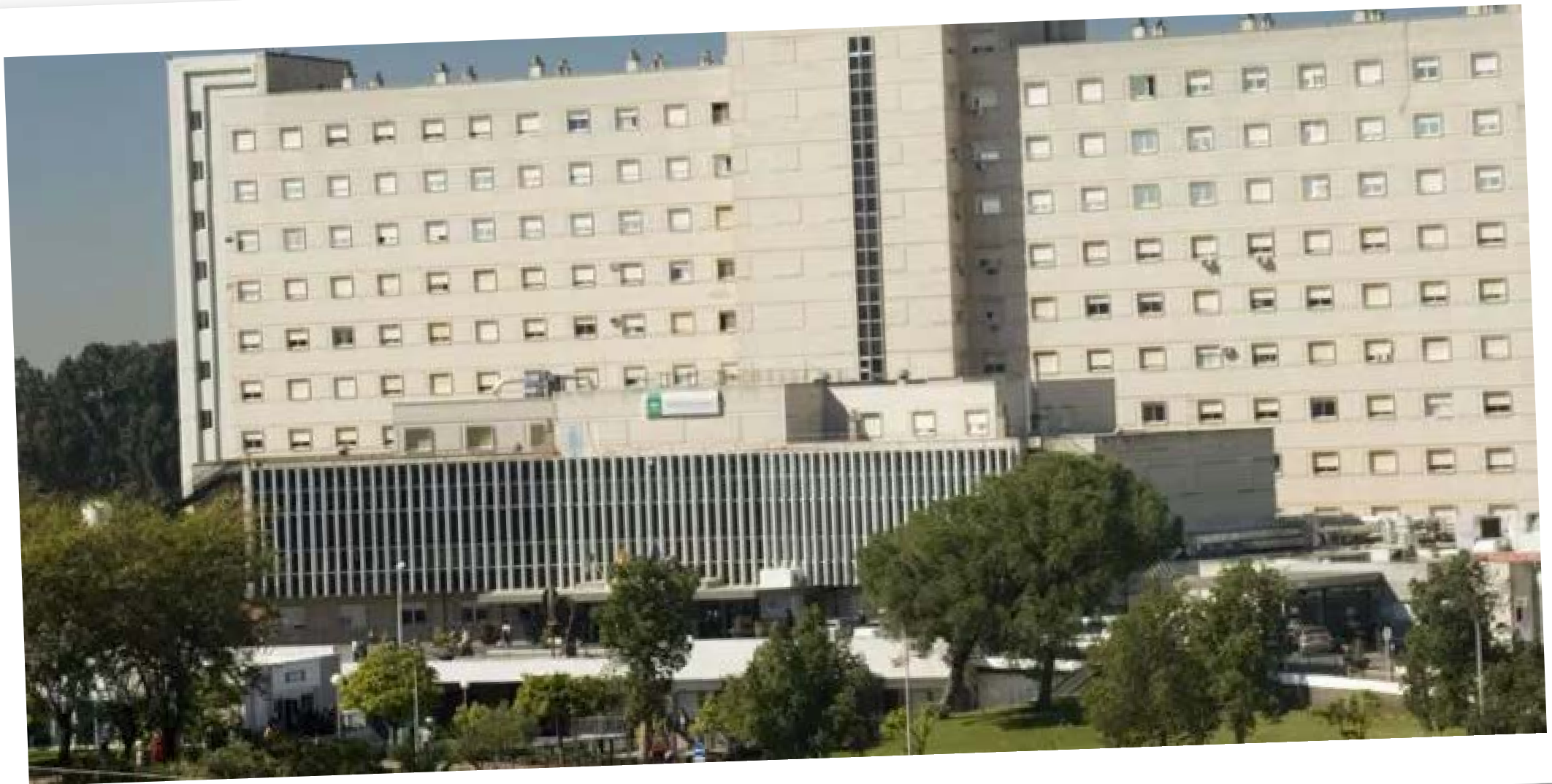


- INFEVERS (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/index.php>): registro mundial de enf. Autoinflamatorias con mutaciones descritas y relación con desarrollo de patología.
- Orphanet (<http://www.orpha.net>): web de enf. raras en la que se incluyen las enf. Autoinflamatorias y centro de referencia para contactar.

- Atlas de capilaroscopia. Jose Antonio Todolí Parra. ISBN: 978-84-92652-22-8.
- Fármacos Inmunodepresores. Norberto Ortego. ISBN: 9788416042364
- Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. Ricard Cervera. ISBN: 978-84-9110-408-7.
- Avances en enfermedades autoinflamatorias. José Hernández-Rodríguez. ISBN: 9788416171064.
- Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico publicada por el Ministerio de Sanidad (2015). [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_549\\_Lupus\\_SESCS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf)







[esthersanga@gmail.com](mailto:esthersanga@gmail.com) ;-)